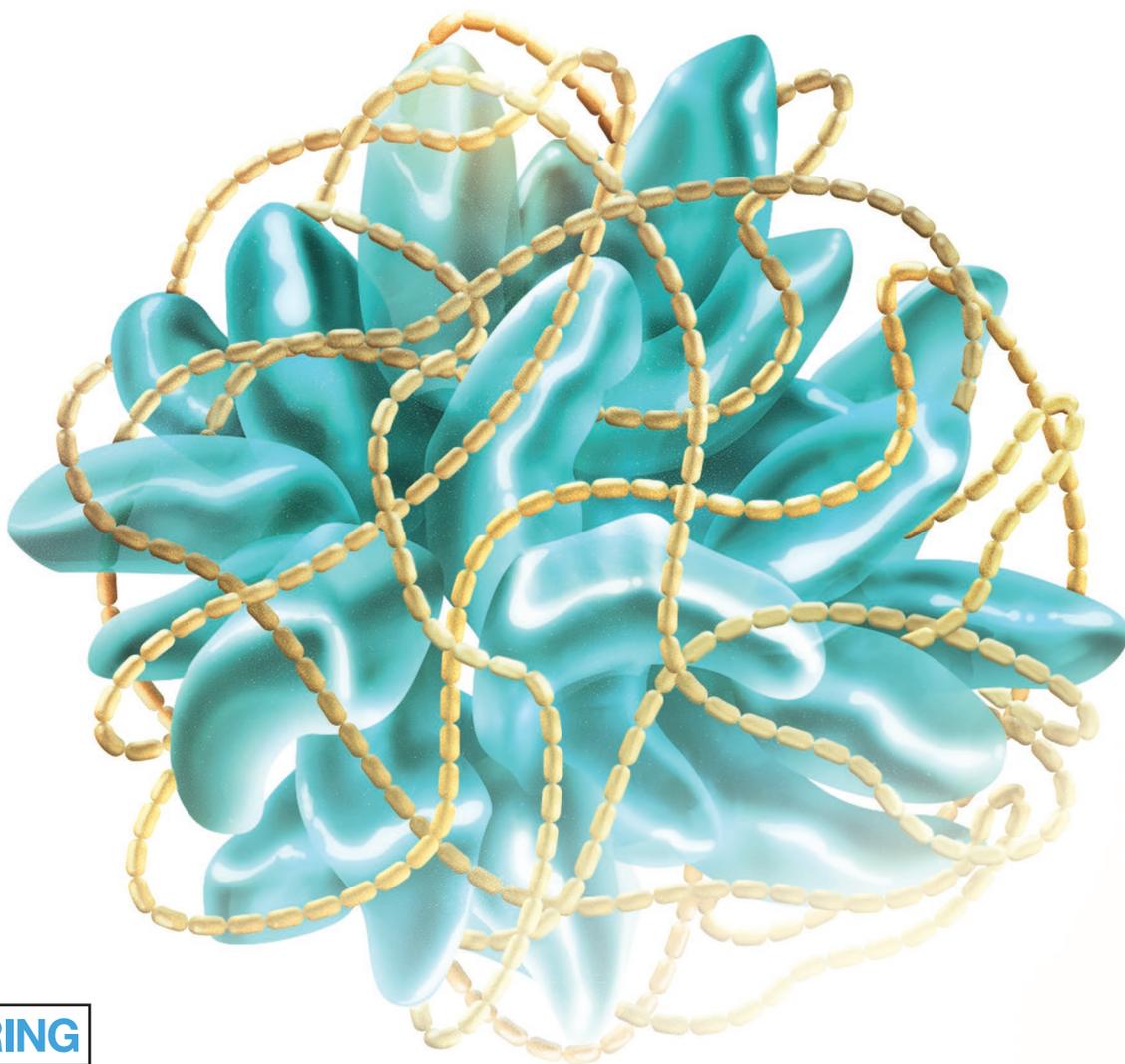


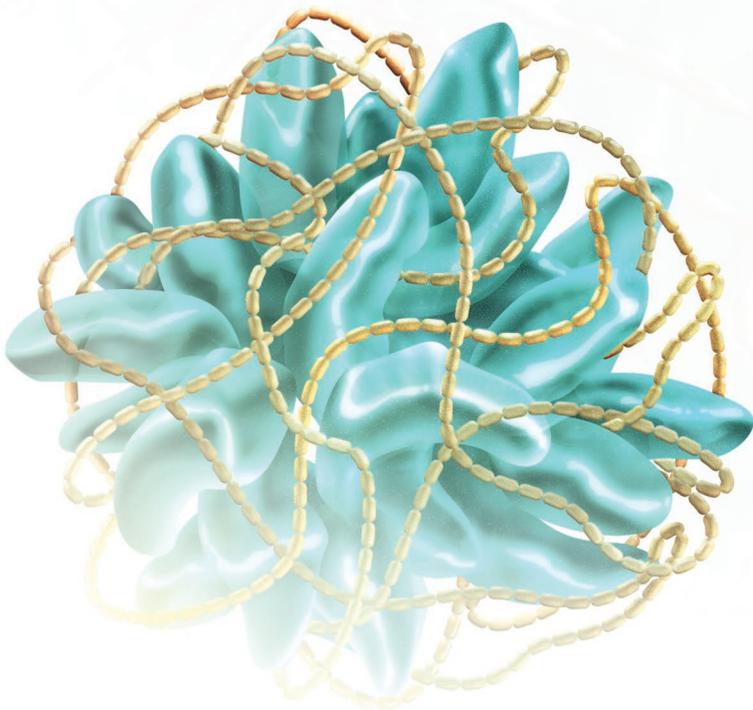
Monografía del *Producto*



CORTIMENT[®]MMX[®]
budesonida



Monografía del Producto



Resumen



CORTIMENT[®]MMX[®] es una formulación oral, novedosa y de liberación prolongada de budesonida para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa (CU) activa leve a moderada donde no baste el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico (5 ASA).¹ El valor clínico de CORTIMENT[®]MMX[®] se basa en su eficacia favorable y perfil de seguridad y su sistema de liberación colónica que distribuye la sustancia activa a todo el colon para el tratamiento de pacientes con CU leve a moderada.

CORTIMENT[®]MMX[®] contiene el ingrediente activo **budesonida**, un glucocorticosteroide sintético con alta potencia intrínseca (200 veces la del cortisol y 15 veces la de prednisolona²), pero con baja biodisponibilidad sistémica (10–15%) después de su administración oral debido a su alto metabolismo de primer paso (85-90%).³

Se ha demostrado que otra formulación de budesonida (Entocort[®] EC) es igual de efectiva que la prednisolona para la enfermedad de Crohn pero con menos efectos secundarios.⁴⁻⁶ Esta formulación oral contiene gránulos micronizados de budesonida que están recubiertos y se disuelven en un pH >5.5, lo cual libera el ingrediente activo en el íleo distal y la región colónica derecha. Esta distribución anatómica generó la aprobación para la enfermedad de Crohn pero no para la CU.^{2,7,8} En la CU activa, esta formulación oral de budesonida fue ligeramente menos efectiva que la prednisolona, pero su ventaja fue que no presentó inhibición en los niveles de cortisol plasmático.⁹

El **sistema de liberación colónica de CORTIMENT[®]MMX[®]** (tecnología de matriz múltiple, MMX[®]) permite la liberación de la tableta en un pH ≥ 7 , lo cual distribuye la budesonida directamente en el tracto gastrointestinal distal, el sitio de inflamación principal en la CU.^{10,11} Un estudio farmacoescintigráfico demostró que >95% de la sustancia activa se libera en el colon, incluyendo el sigmoides.¹² Actualmente, CORTIMENT[®]MMX[®] es la única formulación glucocorticosteroide oral que utiliza la tecnología MMX[®], la cual puede brindar budesonida a todo el colon para el tratamiento de la CU.^{12,13}

Dos estudios de fase III, controlados por placebo, doble ciego, aleatorizados y pivotaes cumplieron con el criterio de valoración primario (remisión combinada clínica y endoscópica en la semana 8) lo cual demostró la **eficacia** de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg frente al placebo en pacientes con CU activa de leve a moderada.^{13,14} Los datos agrupados de estos dos estudios demostraron que **CORTIMENT[®]MMX[®] alcanzó tasas 2.8 veces más altas de remisión combinada clínica y endoscópica en comparación con el placebo (17.7% frente a 6.2%; p=0.0002)**. La mejoría clínica y la mejoría endoscópica con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fueron mayores que el placebo (37.5% frente a 28.6%; p=0.0572 y 41.8% frente a 32.4%; p= 0.0410, respectivamente). De manera significativa, más pacientes alcanzaron una resolución completa de los síntomas (26.3% frente a 14.3%; p= 0.0015) con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en comparación con el placebo.¹⁵

CORTIMENT[®]MMX[®] cuenta con un perfil de seguridad positivo general similar al placebo. En los dos estudios pivotaes de fase III, CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fue bien tolerado y la frecuencia de los efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés; incluyendo efectos potenciales relacionados con glucocorticoides) y los eventos adversos graves (EAG) no difirieron del grupo de placebo.^{13,14}

CORTIMENT[®]MMX[®] con su liberación dirigida de un potente glucocorticoesteroide y, por ende, la disminución del riesgo de efectos secundarios sistémicos, constituye una nueva opción de tratamiento para la CU activa de leve a moderada. CORTIMENT[®]MMX[®] está indicado para inducir la remisión en pacientes con CU activa de leve a moderada donde el tratamiento con 5-ASA es insuficiente. Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento inicial con CORTIMENT[®]MMX[®].

Índice

PÁGINA 06 | **SECCIÓN 01** | INTRODUCCIÓN

PÁGINA 13 | **SECCIÓN 02** | JUSTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

PÁGINA 22 | **SECCIÓN 03** | DATOS CLÍNICOS

PÁGINA 47 | **SECCIÓN 04** | INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

PÁGINA 61 | **SECCIÓN 05** | REFERENCIAS

PÁGINA 65 | **SECCIÓN 06** | LISTA DE ABREVIATURAS

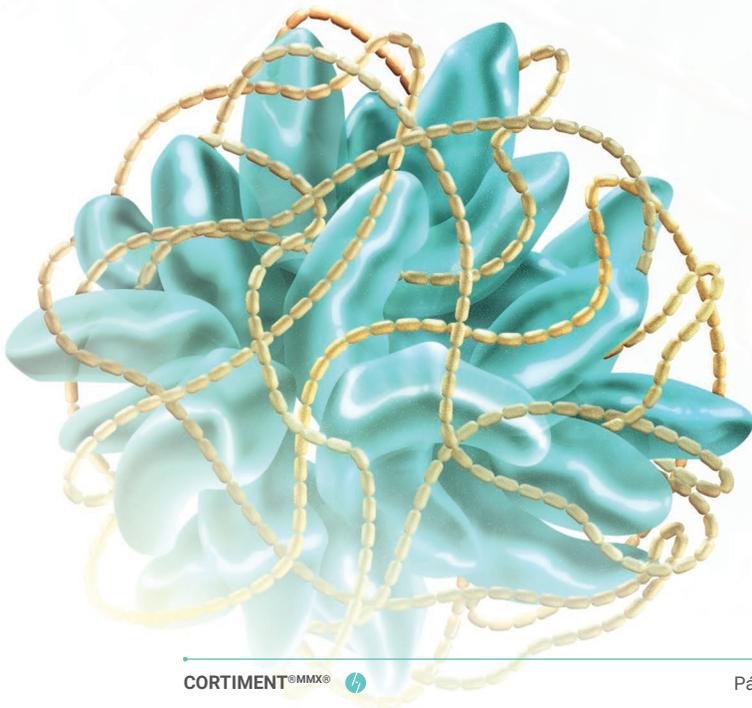
01

Introducción

1.1 Resumen de la Colitis Ulcerativa

1.2 Enfoques del Tratamiento de la Colitis Ulcerativa

1.3 Lineamientos del Tratamiento y Declaraciones de Unanimidad



1.1 Resumen de la Colitis Ulcerativa



La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de condiciones gastrointestinales (GI) idiopáticas, crónicas e inflamatorias. Los 2 tipos principales son la **colitis ulcerativa (CU)** y la enfermedad de Crohn (EC), cada uno de los cuales se caracteriza por rasgos clínicos y patológicos distintos tales como la magnitud y la extensión de la respuesta inflamatoria.

La colitis ulcerativa es un padecimiento crónico inflamatorio que ocasiona una inflamación de la mucosa del colon sin granulomas en biopsia, lo cual afecta al recto y a una extensión variable del colon de manera continua, la cual se caracteriza por recaídas y remisiones.¹⁶

Con la CU, generalmente la inflamación se limita a la mucosa, mientras que con la EC comúnmente existe inflamación transmural que puede presentar granulomas y fístulas.¹⁷ Ambas presentan recaídas/remisiones que, durante la enfermedad activa, generan reducciones significativas en la calidad de vida y el bienestar psicológico.¹⁸

En contraste con la EC, que puede involucrar a cualquier parte del tracto GI, la CU afecta de forma característica al recto y al colon distal y, en algunos casos, a todo el colon. En aproximadamente 10% de los casos de CU, también se ve afectado el íleon terminal.^{19,20}

El síntoma clínico principal de la CU es diarrea hemorrágica acompañada de síntomas como urgencia rectal y tenesmo.²¹ Los síntomas sistémicos de malestar, anorexia o fiebre son características de un ataque grave.¹⁶

El **diagnóstico y grado de la CU** se evalúa mediante hallazgos clínicos y endoscópicos, que clasifican la actividad de la enfermedad como activa (leve, moderada, grave) o remisión (Tabla 1) y el grado de la enfermedad como proctitis, CU izquierda o CU extensa (Tabla 2).¹⁶ Existen otro tipo de metodologías para la clasificación de la actividad de la enfermedad tales como el índice de la Clínica Mayo, el índice Sutherland, y el Índice de Actividad de la Enfermedad de CU (UCDAI, por sus siglas en inglés).^{22,23}

La definición de remisión debe ser una combinación de parámetros clínicos y mucosa normal o inactiva en endoscopia.¹⁶

La **remisión** puede definirse como una resolución completa de síntomas y curación endoscópica de la mucosa. No existe una definición completamente validada de remisión; la mejor manera de definirla es como una combinación de parámetros clínicos (frecuencia de deposiciones ≤ 3 / día sin hemorragia) y mucosa normal o inactiva en endoscopia.¹⁶ Se sabe que los pacientes con remisión tanto clínica como histológica (endoscópica) permanecen en remisión durante más tiempo y tienen menos complicaciones en comparación con aquellos que únicamente tienen remisión clínica.²⁴ Cabe destacar que los estudios de Fase III de CORTIMENT^{®MMX®} utilizaron una definición rigurosa de remisión combinada clínica y endoscópica (consultar la Sección 3.3.1), mientras que algunos estudios con otras formulaciones de mesalazina o budesonida han utilizado definiciones menos rigurosas (es decir, únicamente el uso de remisión clínica, o un método menos meticuloso para la evaluación endoscópica).^{25 – 28}

Tabla1: Actividad de la enfermedad en la Colitis Ulcerativa (Lineamiento ECCO 2012¹⁶ adaptado de Truelove y Witts²⁹

	Leve	Moderada 'entre leve y grave'	Grave
Deposiciones hemorrágicas/ día	<4	4 o más sí	≥ 6 y
Pulso	<90 bm	≤ 90 bm	>90 bm o
Temperatura	<37.5 °C	≤ 37.8 oC	>37.8 °C o
Hemoglobina	>11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	<10.5 g/dL o
Tasa de sedimentación de eritrocitos	<20 mm/h	≤ 30 mm/h	>30 mm/h o
Proteína C-reactiva	Normal	≤ 30 mg/L	>30 mg/L

Nota: El término colitis grave (o 'colitis grave aguda') se refiere a colitis 'fulminante', ya que el término 'fulminante' no tiene una definición clara.

Tabla2: Grado de la Colitis Ulcerativa (Lineamiento ECCO 2012¹⁶ de Silverberg et al³⁰)

Distribución	Descripción
Proctitis	Involucramiento limitado al recto (es decir, el grado proximal de la inflamación es distal a la unión rectosigmoide).
Lado izquierdo	Involucramiento limitado a la porción del colon distal a la flexión esplénica (análoga a 'colitis distal').
Extensa	Involucramiento extendido proximal a la flexión esplénica, incluyendo pancolitis.

Se desconoce la **etiología** precisa de la CU, pero las pruebas actuales indican que diversos factores ambientales, inmunológicos y genéticos la ocasionan. De éstos, parece que los factores genéticos tienen el mayor impacto, pues predisponen a los individuos al desarrollo de CU debido a anomalías genéticas que desencadenan la alteración de la respuesta inmunológica de la mucosa, lo cual provoca inflamación colónica.³¹ Por lo tanto, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EII son los antecedentes familiares en parientes de primer grado, como lo demuestran los estudios

en gemelos idénticos.^{32,33} En relación con los factores ambientales para la CU, quienes tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad son individuos que viven en países desarrollados, viven en áreas urbanas, trabajan en puestos de oficina y que cuentan con antecedentes de tabaquismo.^{34,35} Otros factores tales como infecciones (por ejemplo, perinatales, de la niñez, microbacterianas, etc) también pueden influir en el desarrollo de la EII.³⁶

La colitis ulcerativa es una forma muy común de enfermedad inflamatoria intestinal en todo el mundo.³⁶

La CU es una forma muy común de EII. El Norte de Europa, el Reino Unido y Norteamérica son las regiones geográficas que se han relacionado históricamente con la EII. Sin embargo, los informes de **incidencia y prevalencia** de otras áreas del mundo (por ejemplo, el Sur de Europa y Asia) recalcan su aparición como una enfermedad mundial.^{36,37} En una revisión de la bibliografía de Molodecky et al,³⁷ la mayor incidencia anual de CU fue de 24.3 por 100,000 personas-año en Europa, 19.2 por 100,000 personas año en América del Norte y 6.3 por 100,000 personas-año en Asia y el Medio Oriente. En los análisis de tiempo tendencia, el 60% de los estudios de CU presentaron una incidencia creciente de significancia estadística ($p < 0.05$).³⁷ La edad pico del inicio para la CU generalmente es de 15 a 30 años, con una incidencia ligeramente mayor en personas caucásicas y aquellas de origen judío asquenazí; sin embargo, al parecer se están disipando las diferencias raciales y étnicas en la incidencia que se habían observado anteriormente.³⁶

La colitis ulcerativa tiene un impacto importante en la calidad de vida.³⁹

La CU a largo plazo pone al paciente en riesgo de padecer otros trastornos tales como el cáncer colorrectal. Los datos de Europa sugieren que el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con CU ha sido dos veces mayor que el de la población general. Sin embargo, el riesgo absoluto es únicamente de 1-2.5% a los 20 años. Además, el riesgo de cáncer extraintestinal no aumenta notablemente.³⁸

Debido a que la CU es una enfermedad de por vida, puede suponer desafíos significativos de carácter emocional, social y económico en sus pacientes afectados y en sus proveedores del cuidado de la salud.

La **calidad de vida** de los pacientes es importante y debe ser abordada, específicamente la fortaleza del apoyo social y emocional; el deterioro de las funciones en la escuela, en el trabajo, o en relaciones personales; la autosuficiencia de los recursos financieros; y la idoneidad de la educación del paciente en relación con su enfermedad.⁴⁰ Los trastornos psiquiátricos comórbidos tales como la ansiedad

y la depresión son comunes en pacientes con EII y comúnmente empeoran con el paso del tiempo, especialmente en los pacientes que tienen una enfermedad más activa.^{41, 42} Estas comorbilidades contribuyen al incumplimiento con la farmacoterapia y pueden ocasionar peores resultados de salud y aumento de los costos médicos.⁴³⁻⁴⁵

La colitis ulcerativa tiene una importante carga económica.⁴⁶

La CU es una enfermedad con una importante **carga económica directa e indirecta** relacionada con el uso del cuidado de la salud y la pérdida de la productividad.^{46, 47} Los costos médicos calculados anualmente por paciente en Europa oscilaron entre los €8,949 y €10,395. Los costos totales directos fueron de €5.4-12.6 mil millones. La hospitalización representó un 41-55% de los costos médicos directos.⁴⁶ Los costos indirectos son considerables y representan aproximadamente el 54-68% de los costos totales de CU en Europa.⁴⁶

El **pronóstico** para los pacientes con CU generalmente es bueno durante los primeros 10 años de la enfermedad ya que casi la mitad (48%) de los pacientes estuvo en remisión clínica durante los últimos 5 años de seguimiento. Los síntomas leves o de remisión después de la actividad inicial fueron el desarrollo más común, mientras que los síntomas continuos crónicos fueron poco comunes. No obstante, una gran parte (83%) de los pacientes ha sufrido por lo menos una recaída durante los primeros 10 años.⁴⁸

1.2 Enfoques del tratamiento de la Colitis Ulcerativa

Las metas terapéuticas primarias en la colitis ulcerativa son la inducción y el mantenimiento de la remisión, la curación de la mucosa, evitar intervenciones quirúrgicas, reducir la posibilidad de cáncer y una calidad de vida mejorada.^{49, 50}

Las metas terapéuticas en la CU son la inducción y el mantenimiento de la remisión con el uso de medicamentos bien tolerados, la curación de la mucosa, evitar intervenciones quirúrgicas, reducir la posibilidad de cáncer y una calidad de vida mejorada.^{49, 50}

La optimización del tratamiento para la CU depende de una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios de diversos factores: las características del paciente, la actividad de la enfermedad combinada con el grado de la misma y el perfil del medicamento (es decir, la eficacia, los eventos adversos (EA) y las complicaciones potenciales).^{21, 50} Los ajustes al tratamiento deben personalizarse de conformidad con la respuesta terapéutica y calidad de vida de cada paciente.^{17, 50}

La farmacoterapia actual de la CU consiste en **cuatro clases de medicamentos principales**: ácidos 5-aminosalicílicos (5-ASA), glucocorticosteroides, moduladores inmunológicos (es decir, azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y los agentes biológicos (es decir, infliximab, adalimumab).^{17, 21, 51, 52}

Otros medicamentos con efectividad limitada para la CU son los antibióticos, probióticos, antidiarréicos y suplementos alimenticios.^{17, 51}

En años recientes, diversos agentes de investigación prometedores han demostrado una eficacia significativa para el tratamiento de pacientes con CU; éstos incluyen golimumab, vedolizumab, tofacitinib y budesonida MMX[®].^{13, 53-59}

Aproximadamente un 25-30% de pacientes que padecen CU no se beneficiará de la terapia farmacológica debido a una respuesta insuficiente o a complicaciones relacionadas. En estos casos, pueden considerarse opciones quirúrgicas tales como una proctocolectomía total y un procedimiento de anastomosis con bolsa íleoanal.²¹

1.2 Lineamientos del Tratamiento y Declaraciones de Unanimidad

En 2010, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés) ha publicado los lineamientos de prácticas clínicas sobre el manejo de CU en adultos;²¹ la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés) en 2006;⁶⁰ la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE) en 2010¹⁷ y la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) en 2012.^{16, 51} Estos lineamientos proporcionan pruebas clínicas actualizadas y recomendaciones farmacoterapéuticas para la CU.

CORTIMENT^{®MMX®} (nombre genérico: budesonida MMX[®]) ha demostrado su eficacia en la CU (consultar la Sección 3.3.1). Su posición en el algoritmo del tratamiento contra la CU se cubrirá en la siguiente actualización de los lineamientos de CU de la ECCO, los cuales actualmente mencionan a budesonida MMX[®] como una opción novedosa para la inducción de la remisión en la CU leve a moderada.⁵⁰

El lineamiento actual de ECCO establece que el ensayo completo de fase III de CORTIMENT^{®MMX®} sugiere un beneficio significativo de este medicamento sobre el placebo para la inducción de la remisión en la colitis ulcerativa.⁵⁰

Otras formulaciones orales de budesonida, Entocort[®] EC o Budenofalk[®], no están indicadas para la CU.^{8, 61} Sin embargo, las formulaciones rectales de budesonida tales como las espumas (Budenofalk[®]) y enemas (Entocort[®] EC) pueden utilizarse en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa limitada al recto y el colon sigmoides.^{62, 63, 64}

02

Justificación del Producto

2.1 Justificación del Desarrollo

2.2 Mecanismo de Acción



2.1 Justificación del Desarrollo

Los glucocorticosteroides sistémicos se utilizan para reducir la inflamación en pacientes que no responden a 5-ASA y son efectivos para inducir la remisión y el tratamiento a corto plazo de la CU activa.^{14,50,65} Las ventajas de estos medicamentos incluyen que pueden administrarse de forma oral, intravenosa, tópica por medio de enema, espuma o supositorios, y el efecto puede observarse en cuestión de días.⁶⁶

Los glucocorticosteroides son el pilar fundamental en el tratamiento de la EI. Los glucocorticosteroides administrados de forma oral, tópica o intravenosa mejoran rápida y consistentemente la colitis ulcerativa activa.⁶⁶

De forma oral, generalmente se inicia con una dosis de 40-60 mg/día de prednisona si el paciente no presenta respuestas a la terapia 5-ASA. Los glucocorticosteroides aplicados tópicamente pueden utilizarse como una terapia coadyuvante en pacientes que muestran involucramiento rectal y enfermedad más proximal. Los enemas o espumas de hidrocortisona pueden controlar la enfermedad activa, aunque no se ha comprobado su papel como terapia de mantenimiento.⁶⁷

Un metanálisis de Ford et al⁶⁵ que examina la efectividad de los glucocorticosteroides orales demostró que los glucocorticosteroides estándar eran superiores al placebo para inducir la remisión de CU (proporción de riesgo: 0.65; intervalo de confianza al 95% (IC) 0.45-0.93).

Sin embargo, los glucocorticosteroides orales convencionales están relacionados con una variedad de efectos secundarios sistémicos y dependencia a los esteroides.⁶⁸⁻⁷⁰ Los EA psicológicos y conductuales son los más frecuentes después de episodios GI.⁶⁹

Los glucocorticosteroides orales sistémicos generalmente están relacionados con efectos secundarios y algunas veces con dependencia a los esteroides.⁶⁸⁻⁷⁰

Los EA frecuentes notorios relacionados con el uso de glucocorticosteroide orales convencionales ocasionaron el desarrollo de un nuevo grupo de medicamentos con eficacia equivalente y un perfil más seguro. La **budesonida** es un glucocorticosteroide con un alto efecto antiinflamatorio local. Aunque el producto se administra de forma oral, se clasifica como un glucocorticosteroide que actúa localmente por medio del código ATC A7EA06. Budesonida experimenta un alto grado de metabolismo del hígado de primer paso, lo cual reduce su biodisponibilidad sistémica, y cuenta

con una afinidad 15 veces mayor para el receptor de glucocorticoide que la prednisolona.^{71, 72} En consecuencia, budesonida está relacionada con una tasa menor de efectos secundarios sistémicos de glucocorticoide que los glucocorticoides convencionales.^{6, 73} Budesonida también fue mejor en la conservación de la función suprarrenal en comparación con los glucocorticosteroides orales convencionales.^{74, 75}

Las formulaciones orales actuales de budesonida incluyen (1) Entocort® EC, una formulación controlada de liberación ileal (CIR, por sus siglas en inglés) que incluye mecanismos relacionados con medicamentos tanto dependientes del pH como del tiempo, y (2) Budenofalk®, una formulación de liberación dependiente del pH.^{7, 76, 77} Estos medicamentos orales no cuentan con licencia para su uso en la CU.

Entocort® EC ha demostrado ser tan efectivo como prednisolona para la enfermedad de Crohn pero con menos efectos secundarios y sin inhibición de los niveles de cortisol plasmático.⁴⁶ Entocort® EC también ha demostrado resultados generales del tratamiento en la CU activa cercanos a los de prednisolona.⁹ Esta formulación contiene gránulos micronizados de budesonida que están recubiertos y se disuelven a un pH >5.5, lo cual libera el ingrediente activo en el íleon distal y la región colónica derecha, y por consiguiente está aprobado para la enfermedad de Crohn con efectividad limitada para CU.^{2, 7}

Budenofalk® libera budesonida a un pH >6.4 y ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que afecta al íleon y/o el colon ascendente.⁶¹ En un estudio con pacientes que padecen CU, Budenofalk® falló en demostrar la no inferioridad sobre 5-ASA, sin embargo ambos tratamientos manifestaron una tolerancia similar²⁵. Se requieren más datos en entornos controlados y aleatorizados para investigar la eficacia de Budenofalk® en pacientes que padecen CU.⁷⁸

Las formulaciones actuales de budesonida (Entocort® EC y Budenofalk®) no cuentan con licencia para el uso en colitis ulcerativa.

2.2 Mecanismo de Acción de CORTIMENT[®]MMX[®]

CORTIMENT[®]MMX[®] es una nueva formulación oral, de liberación colónica de budesonida para inducir la remisión en pacientes con CU activa leve a moderada donde no es suficiente el tratamiento 5-ASA.

Budesonida

CORTIMENT[®]MMX[®] contiene el ingrediente activo budesonida, un glucocorticosteroide sintético con alta potencia intrínseca (200 veces la del cortisol y 15 veces la de prednisolona²), pero con baja biodisponibilidad sistémica (10-15%) después de la administración oral debido a su alto metabolismo de primer paso.³

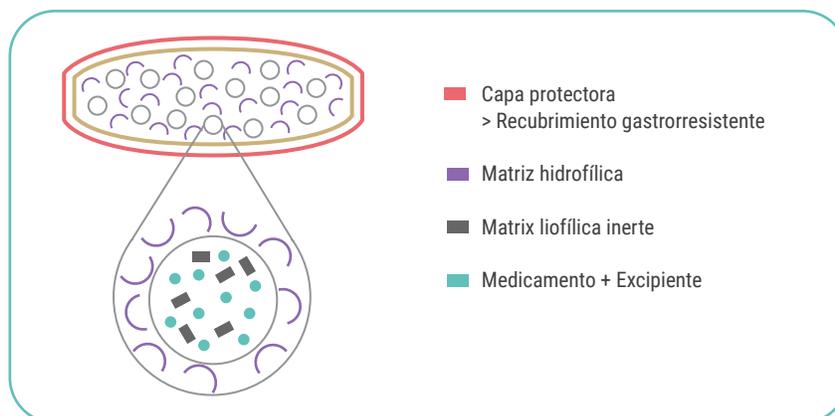
CORTIMENT[®]MMX[®] contiene budesonida, un glucocorticoide de acción tópica con baja biodisponibilidad sistémica y alto efecto antiinflamatorio tópico.⁷⁶

Sistema de liberación colónica

El sistema de liberación colónica de CORTIMENT[®]MMX[®] está diseñado para distribuir budesonida a lo largo del colon. Este sistema de liberación colónica se caracteriza por su estructura de matriz múltiple (MMX[®]) (Figura 1).¹¹

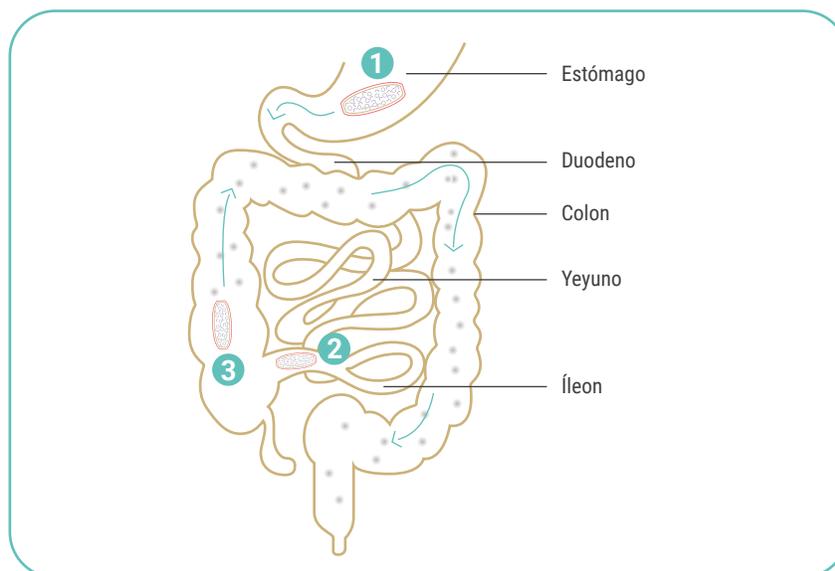
El núcleo de la tableta está recubierto con una película gastroresistente para proteger su disolución en los jugos gástricos, lo cual retrasa la liberación de budesonida hasta su exposición al pH ≥ 7 (es decir, normalmente cuando la tableta alcanza el íleon terminal). Después de la desintegración del recubrimiento, la matriz del núcleo forma un hidrogel y proporciona liberación prolongada de budesonida de manera dependiente al tiempo.⁷⁹ De esta manera, la formulación MMX[®] permite la distribución dirigida de un medicamento en toda la longitud del colon (Figura 2).¹²

El Sistema de Liberación Colónica de CORTIMENT[®]MMX[®] está diseñado para una distribución tópica de budesonida en toda la longitud del colon.



El ingrediente activo (budesonida) está incrustado en una matriz lipofílica inerte rodeada de polímeros de la matriz hidrofílica. Esto está cubierto por un recubrimiento gastrorresistente que se disuelve en los fluidos intestinales con un pH > 7.

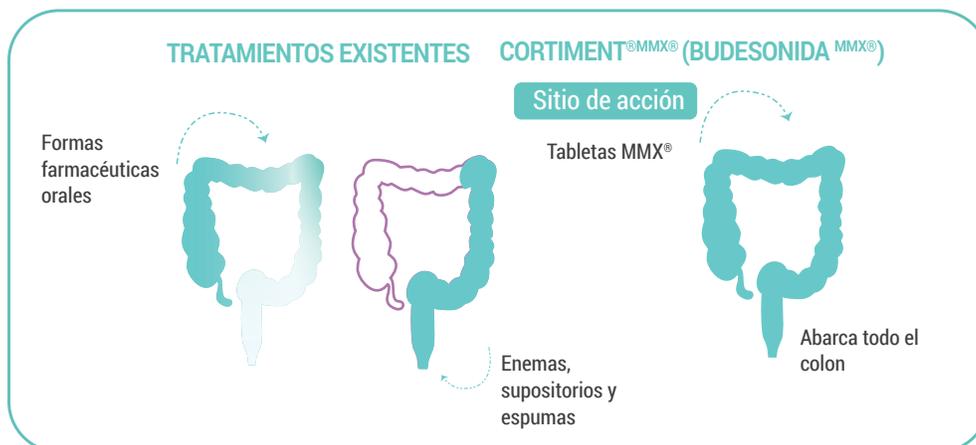
Figura 1: Estructura de una Formulación MMX® (adaptada de Fiorino et al 2010)¹¹



- 1 La capa protectora contra el tracto gástrico protege la forma farmacéutica del ambiente acidótico del estómago. Cuando la forma farmacéutica viaja a través del tracto GI, el pH del duodeno es demasiado bajo para promover hidrólisis de los copolímeros acrílicos.
- 2 En la parte inferior del intestino delgado, se pierde la capa protectora.
- 3 El fluido intestinal entra en contacto con los polímeros de la matriz hidrofílica. Debido a la relajación de las cadenas de polímeros, la tableta comienza a inflamarse hasta que se forma una matriz de gel viscoso, la cual incluye las matrices lipofílicas pequeñas inertes. Conforme se disuelve la matriz de gel, budesonida se libera de forma gradual de las matrices lipofílicas internas de manera controlada.

Figura 2: Distribución del Medicamento en el íleon y el Colon completo (adaptado de Fiorino et al 2010)¹¹

La distribución de terapias actuales de budesonida con acción local en comparación con el sistema de liberación colónica de CORTIMENT[®]MMX[®] se muestra en la Figura 3.



- 1 Las formulaciones orales actuales de budesonida (Entocort® EC⁸ y Budenofalk®^{7, 61}) están indicadas para el tratamiento de la EC pero no para la CU. Sin embargo, un estudio en pacientes con CU mostró que Entocort® EC alcanzó el efecto de prednisolona en la mayor parte del colon,⁹ y otro estudio menor demostró concentraciones adecuadas de budesonida con Budenofalk® en las regiones del sigmoideo o recto,⁷⁸ pero se requieren estudios controlados y aleatorizados para analizar más este efecto.
- 2 Los supositorios son útiles para el tratamiento de proctitis, mientras que los enemas y espumas son útiles para una enfermedad más extensa del lado izquierdo.⁶⁶
- 3 El sistema de liberación colónica CORTIMENT® MMX® se enfoca a todo el colon. Es la primera formulación glucocorticosteroide tópica de administración oral para pacientes con CU activa leve a moderada.¹

FIGURA 3: Comparación de la Distribución de Terapias de Budesonida Oral de Liberación Local, Enemas y el Sistema de Liberación Colónica.

Farmacodinámica

Un estudio farmacocinético de dosis individual demostró que el sistema de liberación colónica de CORTIMENT® MMX® es apto para abarcar el colon completo. Budesonida MMX® se detectó por medio de escintigrafía en el colon ascendente entre 4 y >24 horas después de la dosis (Figura 4). La absorción relativa media fue de $95.9 \pm 4.2\%$, lo cual indica que durante el periodo del estudio la absorción de budesonida ocurrió a lo largo de todo el colon incluyendo la región sigmoidea.¹²

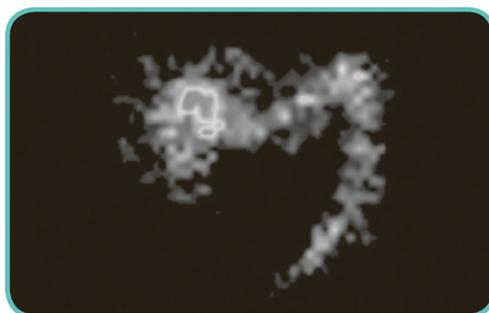


FIGURA 4: Escintigrafía de 7 horas después de la administración de CORTIMENT® MMX® 9 mg (Brunner et al)¹²

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de plasma en un estado de reposo después de 7 días para el tratamiento diario con CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas de 9 mg se resumen en la Tabla 3.

Las proporciones para el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentración-tiempo plasmática y la concentración plasmática máxima (C_{max}), es decir AUC_{ss} / AUC_{co} y C_{ssmax} / C_{max} fueron 0.82 ± 0.47 (IC al 90%: 47.88 – 103.44%) y 0.87 ± 0.51 (IC al 90%: 46.58 – 97.71%), lo cual indica una falta de acumulación de medicamento después de un periodo de tratamiento.¹²

TABLA 3: Farmacocinética Plasmática de Budesonida MMX[®] 9 mg en Estado de Reposo (Brunner et al)¹²

N=12	Promedio (\pm DE)	Máx.	Mín.	CV%
Cssmin	109.9 (75.3)	269.4	0	68.5
Cssmax	891.3 (294.1)	1433.5	158	44.2
Tssmax	11 (4.9)	16	0	44.9
Cpromedio	387.3 (153.9)	607.8	82.4	39.7
AUCss	9295.2 (3694.2)	14588	1978.5	39.7
%PTF	205.9 (83.9)	412.5	128.5	40.7

La tasa de absorción y grado de absorción disminuyó y se retrasaron las concentraciones del pico en condiciones de alimentación frente a condiciones en ayunas. El alimento disminuyó significativamente el C_{max} y el AUC_{48} ($p=0.028$ y $p=0.008$, respectivamente). Los valores del IC al 90% para la proporción de porcentaje de los valores geométricos medios de la población entre condiciones de alimentación y en ayunas fue de 68–134% para C_{max} y 67–131% para AUC_{48} .

La administración concomitante de CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas con alimentos no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la absorción.

El tiempo de residencia medio (TRM) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima plasmática (T_{max}) incrementó de un 12 a un 29% después de una comida, en comparación con la condición en ayunas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.248$; Tabla 4).¹²

TABLA 4

Media (±SD). N=12	Ayunas	Con alimento
Cmax (pg/mL)	1428.7 (1013.5)	1039.9 (601.4)
Tdet (h)	7.4 (4.2)	9.8 (3.6)
Tmax (h)	16.0 (3.4)	20.7 (8.7)
AUC48 (pg/h.mL)	14814 (11254)	13486 (9369)
AUC _∞ (pg/h.mL)	15503 (11340)	12512 (7569)*
Tútil (h)	5.4 (2.0)	5.6 (2.9)*
MRT (h)	19.9 (4.6)	22.3 (6.0)*

Después de la administración oral, el Tmax mediano (intervalo) para las cápsulas de CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg y Entocort[®] EC 9 mg (budesonida CIR 3 x 3 mg) fue de 15 horas (6-24 horas) y 5 horas (4-6 horas), respectivamente. El pico retrasado para CORTIMENT^{®MMX®} en comparación con Entocort[®] EC indica que la liberación de CORTIMENT^{®MMX®} tabletas ocurre más abajo en el tracto GI. CORTIMENT^{®MMX®} no presentó equivalencia biológica con Entocort[®] EC en la misma dosis utilizando criterios convencionales regulatorios (IC al 90%: 80-125%) para equivalencia.⁸⁰

El tratamiento con glucocorticosteroides sistemáticamente activos está relacionado con una inhibición de las concentraciones de cortisol endógeno y una disfunción de la función del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal. En 2 estudios pivotaes de fase III y sus análisis agrupados, el efecto en el cortisol plasmático matutino (CPM) de CORTIMENT^{®MMX®} y Entocort[®] EC es típico para glucocorticosteroides orales, y era esperado. Sin embargo, la disminución observada en el CPM no pareció conllevar efectos clínicos relacionados con glucocorticosteroides (consultar la Sección 3.3.2).

La colitis ulcerativa sufre de un mal cumplimiento de los pacientes con la cantidad de las tabletas y frecuencia de dosis, que son los factores de influencia negativos clave de cumplimiento.^{49, 81, 83} La conveniencia de la dosis una vez al día de CORTIMENT^{®MMX®} por lo tanto puede mejorar el cumplimiento terapéutico del tratamiento.

EN CONCLUSIÓN, CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg tabletas representa la primera formulación glucocorticosteroide tópica de administración oral que aborda específicamente todo el colon para la atención de pacientes con CU activa leve a moderada. CORTIMENT^{®MMX®} se administra una vez al día, con o sin alimentos, lo cual es conveniente para el paciente (Figura 5).

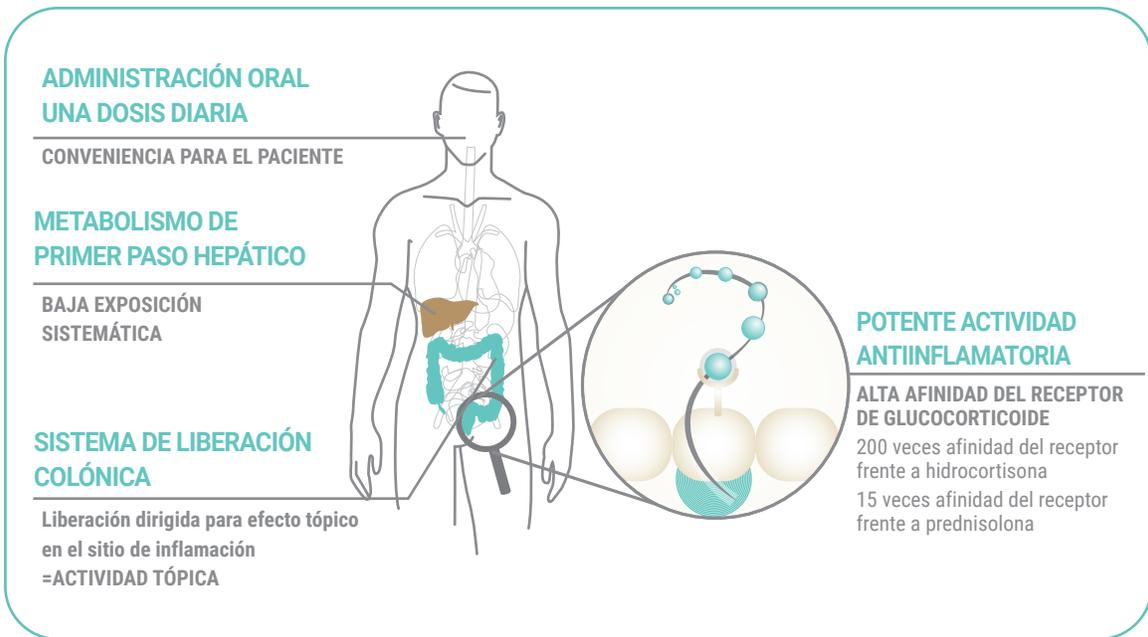


Figura 5: Mecanismo de Acción y Beneficios de CORTIMENT®MMX®

03

Datos Clínicos

3.1 Resumen de los Estudios Clínicos

3.2 Desarrollo Clínico Temprano (Fase II)

3.2.1 Estudio CR0-03-53

3.2.1.1 Antecedentes del Estudio

3.2.1.2 Resultados del Estudio

3.2.1.3 Conclusiones

3.3 Datos Clínicos Pivotaes (Fase III)

3.3.1 Eficacia

3.3.1.1 Estudio CORE II (CB-01-02/02)

3.3.1.2 Estudio CORE I (CB-01-02/01)

3.3.2 Seguridad

3.3.2.1 Estudio CORE II (CB-01-02/02)

3.3.2.2 Estudio CORE I (CB-01-02/01)



3.1 Resumen de los Estudios Clínicos

El programa de **fase III** incluyó 2 estudios pequeños de eficacia en pacientes con CU activa. El estudio CB-01-02/05 fue un estudio piloto de hallazgo de dosis que evaluó a CORTIMENT[®]MMX[®] a una dosis de 3 o 9 mg. El otro estudio (CR0-03-53) evaluó a CORTIMENT[®]MMX[®] de 9 mg frente al placebo por una duración de 8 semanas (consultar la Sección 3.2.1 para más detalles).

Los estudios CORE **fase III** (CORE: Liberación Colónica, por su acrónimo en inglés) evaluaron la efectividad y seguridad de CORTIMENT[®]MMX[®] 6 y 9 mg en el tratamiento de CU leve a moderada. CORE II se llevó a cabo en Europa, Rusia, Israel y Australia (consultar la Sección 3.3.1.1), y CORE I en Norteamérica e India (consultar la Sección 3.3.1.2). Además de la elección del grupo de control activo (Entocort[®] en CORE II; Asacol[®] en CORE I), el diseño de los estudios CORE fue idéntico.

Los pacientes de CORE I que no estaban en remisión al final del periodo de tratamiento de 8 semanas tuvieron la opción de inscribirse en un estudio de extensión (CB-01-02/06) en el cual recibieron CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg durante otras 8 semanas (independientemente de su tratamiento previo en CORE I).⁸³

Los pacientes que lograron la remisión en los estudios CORE o que posteriormente alcanzaron la remisión en la extensión de CORE I pudieron inscribirse en un estudio de mantenimiento de 12 meses (CB-01-02/04) para evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia en la prevención de recaídas de CORTIMENT[®]MMX[®] 6 mg.^{84, 85, 86}

Un ensayo clínico de fase IIIb (C2011-0401) evalúa la eficacia y seguridad de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg como una terapia adicional en pacientes con CU leve a moderada no controlados de manera suficiente con antecedentes de régimen oral 5-ASA.⁸⁷

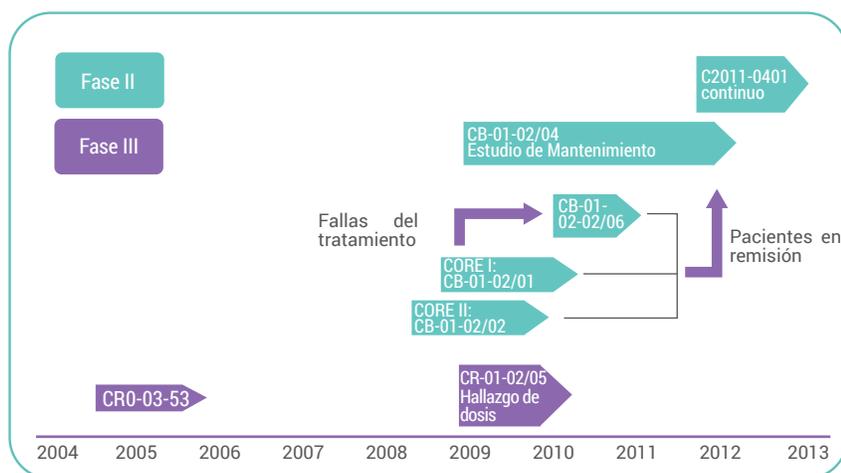


FIGURA 5: Programa de fase II-III

3.2 Desarrollo Clínico Temprano (Fase II)

3.2.1 Estudio CRO-03-53

3.2.1.1 Antecedentes del Estudio

Este fue un estudio piloto, multicéntrico, de fase II diseñado con 2 periodos de tratamiento realizados entre abril de 2004 y agosto de 2005 en Francia, Austria, Bélgica y Hungría. Se evaluó la eficacia y seguridad de CORTIMENT^{®MMX} 9 mg tabletas en pacientes que padecían de CU izquierda activa con índice de actividad clínica (IAC) <14.⁵⁹

El primer periodo comprendió un tratamiento controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado, de 4 semanas; los pacientes sin mejoría o con agravamiento de la enfermedad podían cambiar a un tratamiento de estudio abierto que ya se encontraba en la semana 2. El segundo periodo fue un periodo de extensión de estudio abierto de 4 semanas durante el cual todos los pacientes recibieron el tratamiento activo (Figura 7).

Los pacientes fueron del sexo femenino y masculino con un diagnóstico de CU izquierda activa (hasta la flexión esplénica) con un IAC <14 (excluyendo enfermedad grave) en tratamiento estable con preparaciones orales 5-ASA y un intervalo de dosis entre 0 y 3 g/día durante por lo menos 2 meses antes del estudio. Los criterios de exclusión para la inscripción incluyeron proctitis distal (<15 cm por encima del borde anal a partir de la línea pectínea), CU izquierda grave (IAC >14), colitis extensiva cercana a la flexión esplénica, e infecciones como causa de recaídas. Otros criterios de exclusión fueron los pacientes que habían estado utilizando glucocorticosteroides orales o tópicos en las últimas 4 semanas, embarazo y enfermedades concomitantes graves.

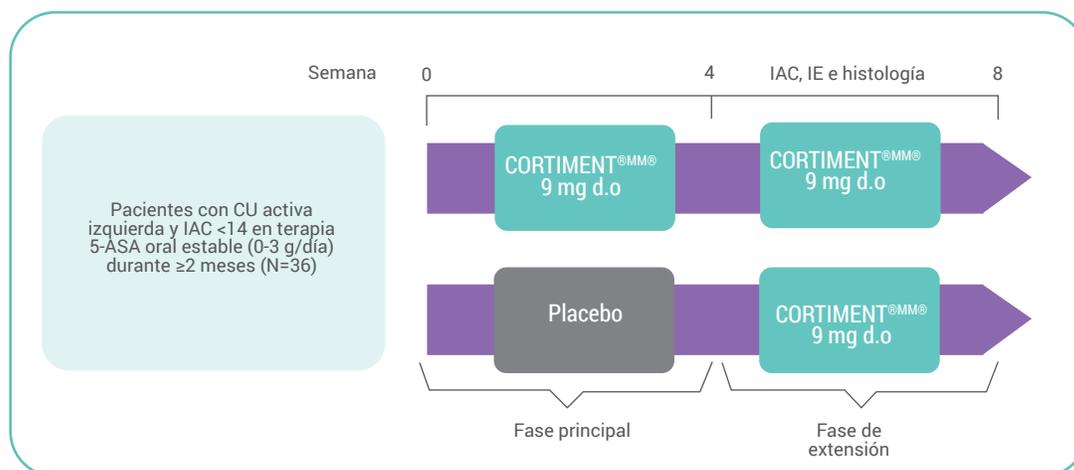


FIGURA 7: Diseño del Estudio de Fase II CRO-03-53

El **criterio de valoración primario** fue el número de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (IAC ≤ 4) o una reducción del IAC de al menos un 50% sobre el valor de referencia (Tabla 5) después de 4 semanas de tratamiento con CORTIMENT^{®MMX} 9 mg o placebo.

TABLA 5: Índice de Actividad Clínica (Rachmilewitz)⁸⁸

Parámetros	Gravedad	Calificación
Número de deposiciones por semana	<18	0
	18-35	1
	36-60	2
	>60	3
Deposiciones con hemorragia (con base en el promedio semanal)	Ninguna	0
	Pocas	2
	Muchas	4
Valoración global del investigador del estado sintomático	Bueno	0
	Promedio	1
	Malo	2
	Muy malo	3
Dolor abdominal / cólicos	Ninguno	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3
Fiebre por colitis	37-38oC	0
	>38oC	3
Manifestaciones extraintestinales	Iritis	3
	Eritema nodoso	3
	Artritis	3
Hallazgos de laboratorio	Intervalo de sedimentación > 50 mm en la primera hora	1
	Intervalo de sedimentación > 100 mm en la primera hora	2
	Hemoglobina < 100 g/L	4

Los criterios de valoración secundarios fueron la reducción de al menos un 70% del IAC o la remisión clínica después de 8 semanas (después de 6 semanas en el caso de pacientes que cambian al tratamiento de estudio abierto debido al agravamiento de la enfermedad durante las primeras 2 semanas) y la valoración de eficacia a través del índice endoscópico (IE) y evaluaciones histológicas.

También se valoró la seguridad / tolerabilidad incluyendo el cortisol matutino y la prueba de hormona adrenocorticotrópica.

3.2.1.2 Resultados del Estudio

Se supervisó a cincuenta y seis pacientes y 36 se inscribieron en el estudio y se asignaron aleatoriamente en uno de los 2 tratamientos.

Después de 4 semanas del tratamiento con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, 47.1% alcanzaron el criterio de valoración primario con una reducción del IAC de por lo menos un 50%, lo cual demuestra una remisión sintomática frente a un 33.3% en el grupo de placebo (Tabla 6).

TABLA 6: Criterio de Valoración Primario: Reducción del IAC desde el Valor de Referencia en la Semana 4 (Estudio CR0-03-53)

Parámetro, n (%)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg N= 17	Placebo N= 15	Total N= 32
Remisión: reducción ≥50% en el IAC o IAC ≤4	8 (47.05)	5 (33.33)	13 (40.63)
Sin cambio o empeorado	1 (5.88)	5 (33.33)	6 (18.75)
Cambio en IAC en 4 semanas frente al valor de referencia	-3.412	-1.800	ND
Valor-P (Cambio en el IAC en 4 semanas frente al valor de referencia)	<0.0001	0.0923	ND

ND= no determinado.
a. Grupo A = CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg 8 semanas una vez al día
b. Grupo B = 4 semanas de placebo seguidas de tratamiento de 4 semanas con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg una vez al día

Hubo una reducción estadísticamente significativa en los puntajes del IAC ($p < 0.0001$) y el IE ($p = 0.0129$) relacionados con el Valor de Referencia después de 4 semanas y después de 8 semanas del tratamiento con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg (Tabla 7). La diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa debido quizás al tamaño pequeño de la muestra ya que el tamaño de la muestra planeado era de 40 pacientes.

TABLA 7: Criterios de Valoración Secundarios (Estudio CR0-03-53)

	Parámetro	Referencia	4 Semanas	8 Semanas
Grupo A Media (±DE) (N=17)	IAC	7.88 (2.32)	4.47 (3.04)*	4.92 (3.62)*
	IE	9.06 (1.79)	6.44 (3.27)*	4.9 (4.48)
	Curación histológica	1.82 (0.53)	1.69 (0.70)	1.2 (0.79)
Grupo B Media (±DE) (N=15)	IAC	7.13 (1.25)	5.33 (2.53)	4.69 (3.66)
	IE	8.53 (2.10)	6.33 (2.64)	5.22 (4.38)
	Curación histológica	1.67 (1.05)	1.8 (0.77)	1.33 (1)

Grupo A = CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg 8 semanas una vez al día
Grupo B = 4 semanas de placebo seguidas de tratamiento de 4 semanas con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg una vez al día
* El valor es significativamente diferente ($p < 0.05$) del valor de referencia.

El Índice Endoscópico disminuyó notablemente durante el periodo 2, lo cual indica una mejoría más avanzada en la mucosa entérica del colon en el grupo de pacientes tratados con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg durante 8 semanas consecutivas ($p=0.039$ frente al Valor de Referencia y $p=0.0156$ frente al final del periodo 1). El grado de curación histológica disminuyó durante 8 semanas consecutivas o durante las últimas 4 semanas con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg.

Los EA más frecuentes durante el tratamiento con CORTIMENT[®]MMX[®] fueron cefalea (11.9%), seguido de dolor abdominal (8.5%), resfriado común (6.8%) y diarrea, influenza y flatulencia (5.1%).

3.2.1.3 Conclusiones

Los resultados del estudio indicaron que CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fue capaz de inducir una remisión o mejoría clínica sustancial en pacientes con CU activa izquierda moderada, al administrarse en una dosis diaria de 9 mg durante por lo menos 4 semanas.

No hubo problemas de seguridad inesperados en la población de pacientes.

3.3 Desarrollo Clínico Temprano (Fase II)

3.3.1 Eficacia

Una característica notable de ambos estudios de Fase III es el establecimiento de metas altas para la evaluación de la eficacia del tratamiento, que se basaron en criterios rigurosos que definieron (1) la elegibilidad para el estudio (criterios de inclusión), (2) inclusión en los análisis de eficacia (intención de tratamiento modificada (mITT, por sus siglas en inglés), población), y además (3) la definición rigurosa de remisión clínica y endoscópica (criterio de valoración primario) (Tabla 8):^{13,14}

- **Criterios de inclusión:** pacientes adultos (18-75 años) con CU activa leve a moderada durante por lo menos 6 meses, con un puntaje de UCDAI de 4-10 puntos (Tabla 9). En contraste con otros estudios, los pacientes que no pasaron el tratamiento previo no se excluyeron, lo cual dificultó más alcanzar el éxito del tratamiento.¹⁴
- **Población de mITT:** Para incluirse en el análisis de efectividad, los pacientes también debían contar con pruebas histológicas de CU activa identificada por medio de biopsia de la mucosa al principio, con el fin de confirmar más la enfermedad activa. Se le instruyó a los investigadores obtener 3 biopsias de las áreas más afectadas después de la examinación de cada segmento de la mucosa colónica. No se permitieron los medicamentos CU concomitantes.
- **Criterio de valoración primario:** remisión clínica y endoscópica en la semana 8 definida como puntaje de UCDAI ≤ 1 , con subpuntajes de 0 tanto para la hemorragia rectal y la frecuencia de deposiciones, sin friabilidad de la mucosa en colonoscopia, y una reducción de ≥ 1 punto desde el inicio en el puntaje de IE. Esta definición estricta, considerada la más adecuada de acuerdo con una revisión de un grupo internacional de especialistas,⁸⁹ se eligió en parte para minimizar la respuesta al placebo, pero también para tener un resultado que fuera clínicamente relevante. Los pacientes pueden detectar un beneficio notable del tratamiento cuando se alivian sus síntomas tales como hemorragia rectal y aumento de frecuencia de deposiciones. Además, las mejoras endoscópicas, especialmente la curación de la mucosa, pueden ser un indicador importante de resultados a más largo plazo, tales como la posibilidad de colectomía al año siguiente.⁹⁰

TABLA 8: Estudios de Fase III de CORTIMENT[®]MMX[®]: Criterios Rigurosos para la Inclusión y la Población para el Análisis de Eficacia, y Definición Rigurosa de Remisión

Criterios de Inclusión	Población para análisis de eficacia (mITT)	Criterio de Valoración Primario de Eficacia
Pacientes adultos (18-75 años) CU durante por lo menos 6 meses Enfermedad activa leve o moderada (UCDAI 4-10)	Histología anormal en por lo menos una de 3 biopsias de lesiones colónicas Sin inmunosupresores o agentes biológicos en las semanas previas 4 a 13	Frecuencia normal de deposiciones Ausencia de hemorragia Presencia de mucosa normal sin friabilidad Mejora endoscópica confirmada por medio de colonoscopia completa

TABLA 9: Índice de Actividad de la Enfermedad de Colitis Ulcerativa (Sutherland)⁹¹

Parámetros	Gravedad	Puntaje
Frecuencia de deposiciones – registrada en los diarios del paciente (se refiere al número ‘normal’ de deposiciones diarias del paciente)	Normal	0
	1-2 más de lo normal	1
	3-4 más de lo normal	2
	>4 más de lo normal	3
Hemorragia rectal – registrada en los diarios del paciente (hemorragia más grave del día)	Ninguna	0
	Rastros de sangre	1
	Sangre evidente	2
	La mayor parte es sangre	3
Aspecto de la mucosa	Normal	0
	Friabilidad leve	1
	Friabilidad moderada	2
	Hemorragia espontánea, exudación	3
Valoración del médico de la actividad de la enfermedad	Normal	0
	Enfermedad leve	1
	Enfermedad moderada	2
	Enfermedad grave	3

NOTA: UCDAI es un índice que valora la respuesta al tratamiento.⁹¹ Los criterios de puntaje para la eficacia del medicamento incluyen frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, aspecto endoscópico de la mucosa y valoración por parte del médico de la actividad de la enfermedad. Cada criterio cuenta con un intervalo de 0 que representa no anormalidad y 3 que representa lo más grave, para un puntaje máximo de 12.

3.3.1.1 Estudio CORE (CB-01-02/02)

3.3.1.1.1 Antecedentes del Estudio CORE II

Este fue un estudio multicéntrico de 8 semanas aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, de grupos paralelos realizado en 69 centros entre julio de 2008 y febrero de 2010 en 15 países a lo largo

de Europa, Rusia, Israel, y Australia para evaluar la **eficacia de budesonida MMX® para la inducción de la remisión en pacientes cono CU activa leve a moderada.**¹⁴

El estudio se llevó a cabo en 613 pacientes adultos de hasta 75 años de edad con CU activa leve a moderada durante por lo menos 6 meses, con un puntaje de UCDAI de 4-10 puntos (Tabla 9).

No se permitió a los pacientes ingresar al estudio si presentaban cualquiera de los siguientes puntos: uso de esteroides orales o rectales dentro de 4 semanas de revisión; uso de agentes inmunosupresores dentro de 8 semanas de revisión; uso de agentes antitumorales de necrosis factor α (TNF α) (infliximab, adalimumab) dentro de 3 meses de revisión; o participación en estudios experimentales terapéuticos en los últimos 3 meses. También se excluyó a los pacientes debido a lo siguiente: diagnóstico de UCDAI grave >10 puntos; evidencia o antecedentes de megacolon tóxico; enfermedad limitada al recto (proctitis extendida del borde anal hasta 15 cm); presencia de colitis infecciosa; presencia de anemia grave, leucopenia o granulocitopenia; embarazo confirmado, sospechado o esperado o lactancia en ese momento; presencia de cirrosis de hígado, o enfermedad o insuficiencia hepática o renal evidente; presencia de enfermedades graves en otros órganos o sistemas; complicaciones locales o sistémicas u otros estados patológicos que requieran terapia con corticosteroides y/o agentes inmunosupresores; diabetes tipo 1; glaucoma; o infección confirmada con hepatitis B o C o con virus de inmunodeficiencia humana.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir uno de los 4 tratamientos: placebo, CORTIMENT®MMX® 9 mg una vez al día, CORTIMENT®MMX® 6 mg una vez al día, o Entocort® EC 9 mg/día (administrado como cápsulas de 3 x 3 mg diariamente) durante 8 semanas (Figura 8).

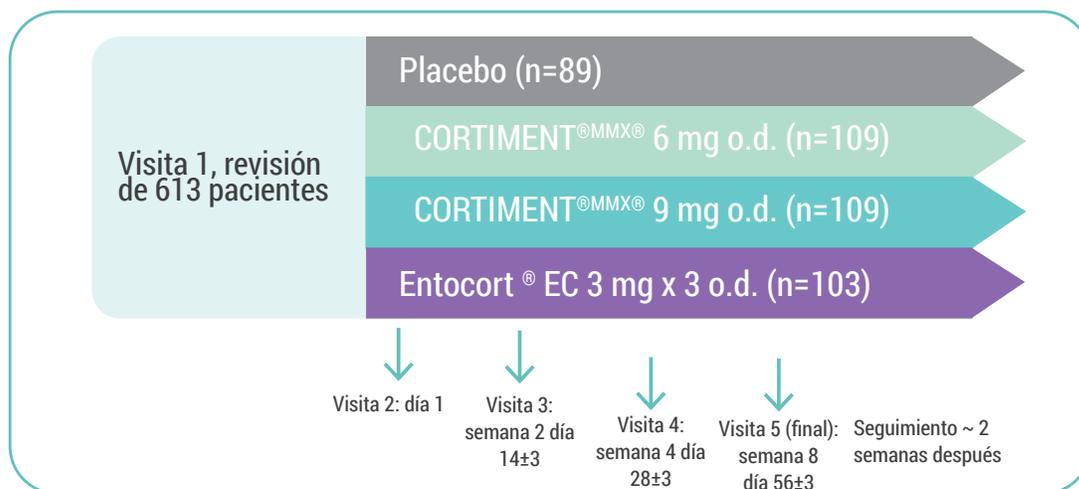


FIGURA 8: Diseño del Estudio CORE II

El **criterio de valoración primario** fue la remisión clínica y endoscópica en la semana 8 definido como puntaje de UCDAI ≤ 1 punto, con subpuntajes de 0 tanto para hemorragia rectal como para frecuencia de deposiciones, sin friabilidad de la mucosa en colonoscopia, y una reducción de ≥ 1 punto desde el Valor de Referencia en la calificación IE.

Los criterios de valoración de eficacia secundarios y de otro tipo incluyeron la mejoría clínica definida como una reducción de ≥ 3 puntos en el puntaje de UCDAI. La mejora endoscópica se definió como una reducción de ≥ 1 en el subpuntaje UCDAI del aspecto de la mucosa. La resolución de síntomas se definió como un puntaje de 0 tanto para los subpuntajes del UCDAI de hemorragia rectal como frecuencia de deposiciones. La curación histológica se definió como un puntaje histológico de ≤ 1 (correspondiente al grado de actividad histológica de 0) de acuerdo con la escala Saverymuttu (Tabla 10).

TABLA 10: Valoración Histológica de Saverymuttu⁹²

Parámetros	Gravedad	Puntaje
Enterocitos	Normal	0
	Pérdida de células individuales	1
	Pérdida de grupos de células	2
	Ulceración franca	3
Criptas	Normal	0
	Células inflamatorias individuales	1
	Criptitis	2
	Abscesos de criptas	3
Células mononucleares de lámina propia	Normal	0
	Incremento ligero	1
	Incremento moderado	2
	Incremento marcado	3
Neutrófilos de lamina propia	Normal	0
	Incremento ligero	1
	Incremento moderado	2
	Incremento marcado	3

NOTA: La valoración histológica de Saverymuttu es la valoración de la extensión de la enfermedad y la actividad de la enfermedad en EII colónica con el uso de una evaluación del leucocito 111 Indium. Conversión del puntaje: 0 a 1 (grado 0), 2 a 4 (grado 1), 5 a 8 (grado 2), 9 a 12 (grado 3). Se requiere un puntaje >1 para la clasificación de la enfermedad activa.⁹²

Los análisis de eficacia se realizaron en la población de mITT, los cuales incluyeron todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron por lo menos una dosis de un medicamento del estudio y excluyeron a los pacientes con mejor práctica clínica o violaciones de los criterios de ingreso (por ejemplo,

infección entérica durante la revisión) y aquellos con histología normal en el inicio (definida como un puntaje histológico de 0 o 1) como lo determina la revisión de histopatología central.

El análisis de eficacia primario respecto a la superioridad de CORTIMENT^{®MMX®} 6 mg o 9 mg frente al placebo tuvo como base una prueba de *chi-cuadrado* a un nivel de significancia doble de $\alpha=0.025$. Se utilizó un procedimiento de prueba jerárquica para los análisis de los criterios de valoración tanto primarios como secundarios a un nivel de significancia de $\alpha=0.025$. El estudio no fue diseñado para detectar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupo de CORTIMENT^{®MMX®} y Entocort[®] EC.

3.3.1.1.2 Resultados de Efectividad de CORE II

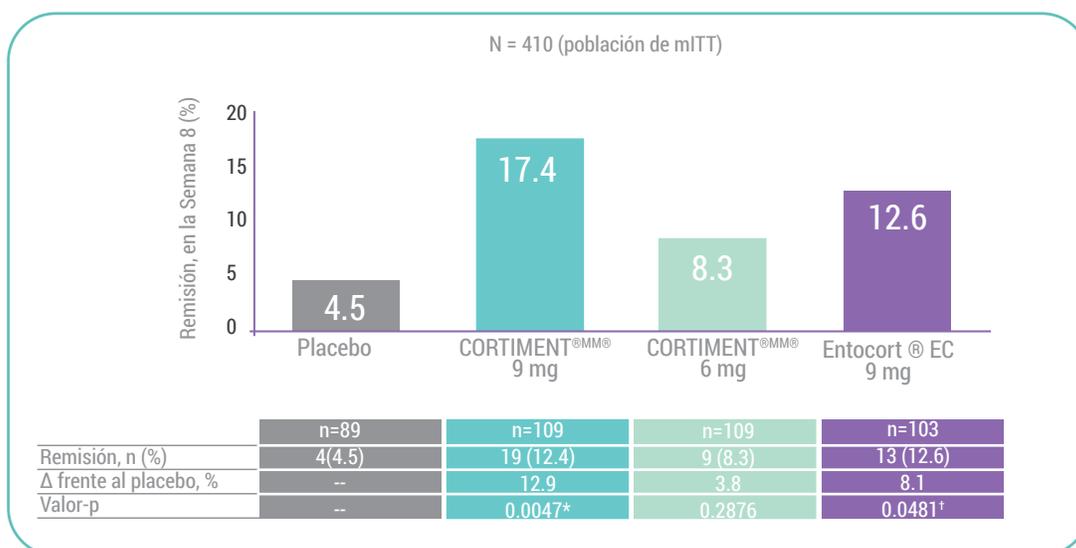
La población de MITT incluyó 89 pacientes en el grupo de placebo, 109 en cada uno de los grupos de CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg y 6m, y 103 en el grupo Entocort[®] EC.

Criterio de Valoración Primario

Se logró la **remisión combinada clínica y endoscópica** en la Semana 8 en 17.4% de los pacientes en el grupo CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg, 8.3% de ellos en el grupo CORTIMENT^{®MMX®} 6 mg, 12.6% de ellos en el grupo Entocort[®] EC y 4.5% de los pacientes el grupo de placebo (Figura 9).

Las tasas de remisión con CORTIMENT^{®MMX®} fueron 3 veces mayores en comparación con el placebo ($p=0.0047$) tomando en cuenta los criterios rigurosos (consultar la Sección 3.3.1). La diferencia con el placebo no fue estadísticamente significativa para CORTIMENT^{®MMX®} 6 mg.

CORTIMENT^{®MMX®} mostró una tasa de remisión 3 veces mayor en comparación con el placebo en pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada (CORE II).¹⁴



Nota: Estadísticamente significativo frente al placebo en * $p < 0.025$ o † $p < 0.05$ (análisis del peor escenario). No diseñado para mostrar diferencia estadística entre los grupos de tratamiento de CORTIMENT^{®MMX} y Entocort[®] EC.

FIGURA 9: Criterio de Valoración Primario: Remisión Combinada Clínica y Endoscópica en la Semana 8 (Población de mITT, N=410) (Estudio CORE II).

Un análisis de remisión clínica y endoscópica utilizando la prueba Cochran Mantel-Haenszel (CMH) indicó que la diferencia entre CORTIMENT^{®MMX} 9 mg y el placebo permaneció estadísticamente significativa después del ajuste de edad, sexo y región geográfica.

Criterio de Valoración Secundario

En comparación con el placebo, numéricamente más pacientes tratados con CORTIMENT^{®MMX} 9 mg alcanzaron una **mejoría clínica** definida como una reducción de ≥ 3 puntos en el puntaje de UCDAI desde el inicio hasta la semana 8 (42.2% frente a 33.7%; Figura 10), pero no se alcanzó significancia estadística.

Las tasas de mejoría clínica y mejora endoscópica por separado fueron cada una numéricamente mayor con CORTIMENT^{®MMX} 9 mg en comparación con el placebo.¹⁴

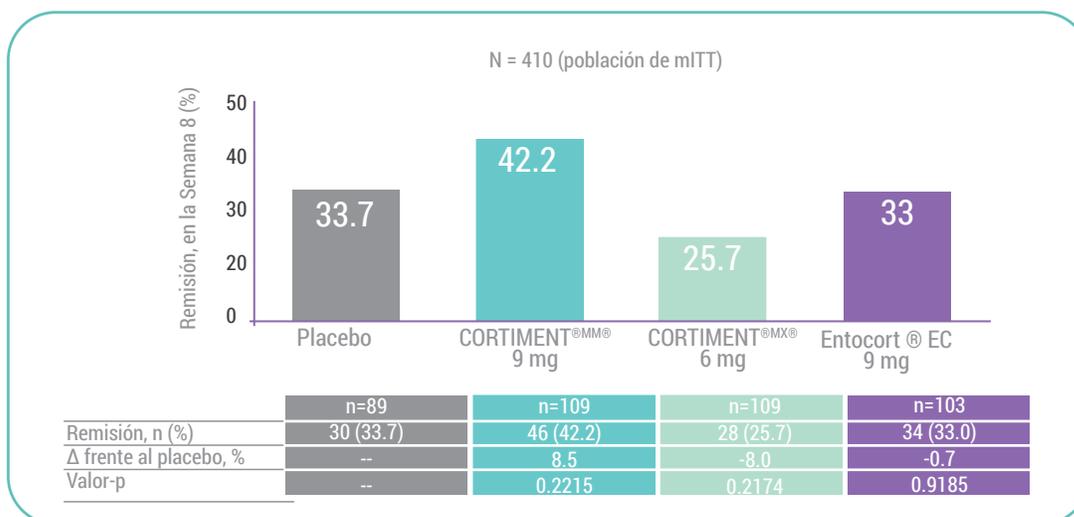


FIGURA 10: Criterio de Valoración Secundario: Mejoría Clínica en la Semana 8 (Población de mITT, N=410) (Estudio CORE II)

La **mejora endoscópica** en la semana 8 fue numéricamente mayor con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg que con el placebo (42.4% frente a 31.5%; Figura 11).

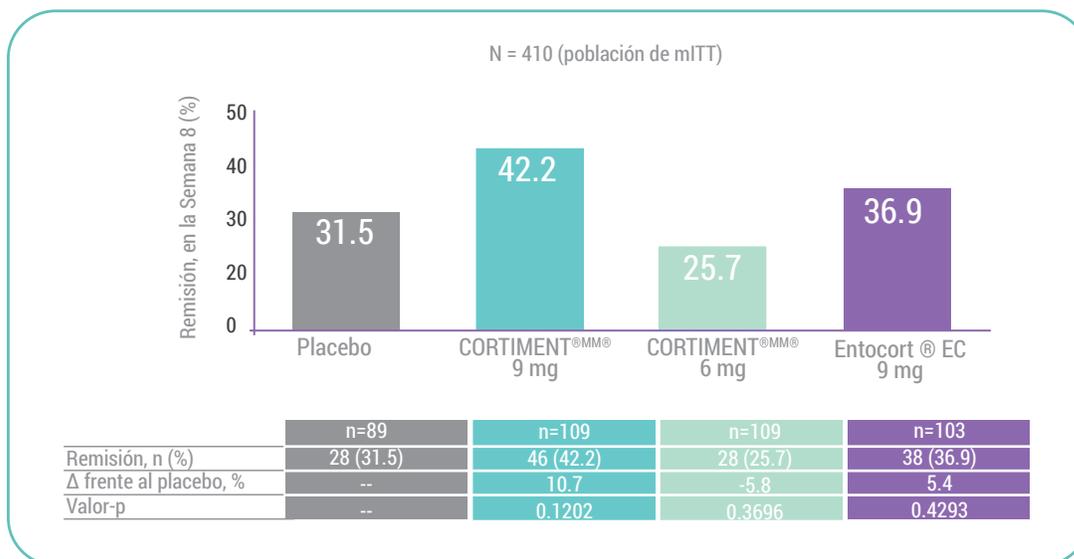


FIGURA 11: Criterio de Valoración Secundario: Mejora Endoscópica en la Semana 8 (Población mITT, N=410) (Estudio CORE II)

Las tasas de mejora clínica y mejora endoscópica fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg que en el grupo de control de Entocort[®] EC. Sin embargo, el estudio no se diseñó para detectar la significancia estadística entre los grupos de CORTIMENT[®]MMX[®] y Entocort[®] EC.

De forma estadísticamente significativa, más pacientes lograron curación histológica y resolución completa de síntomas con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en comparación con el placebo.¹⁴

Se observó **curación histológica** y **resolución de síntomas** en todos los grupos de tratamiento durante 8 semanas de tratamiento. De forma estadísticamente significativa, más pacientes lograron curación histológica (16.5% frente a 6.7%, p=0.0361) y resolución completa de síntomas (3.9% frente a 11.2%, p=0.0220) con CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en comparación con el placebo (Figura 12 y Figura 13, respectivamente).

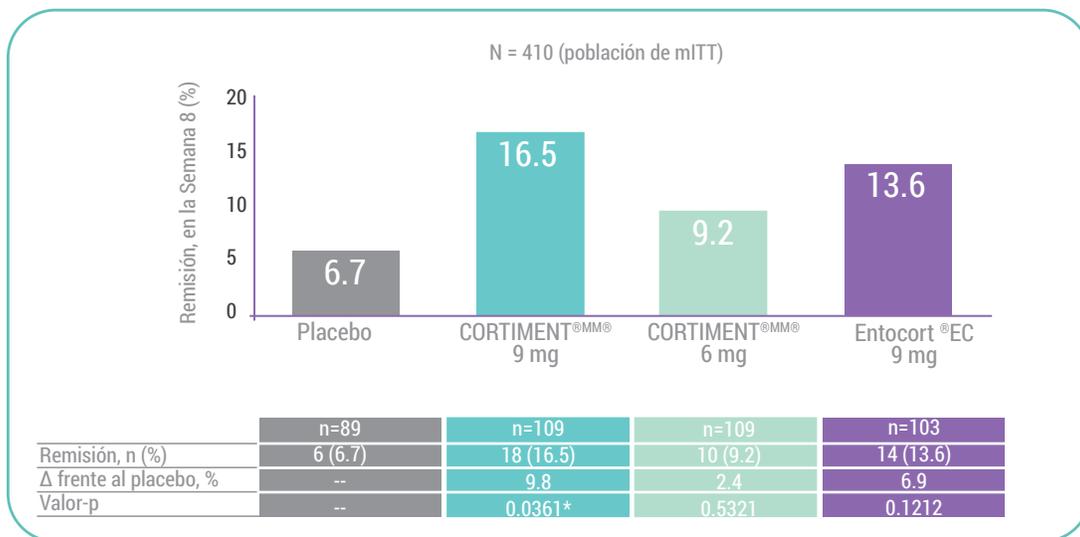
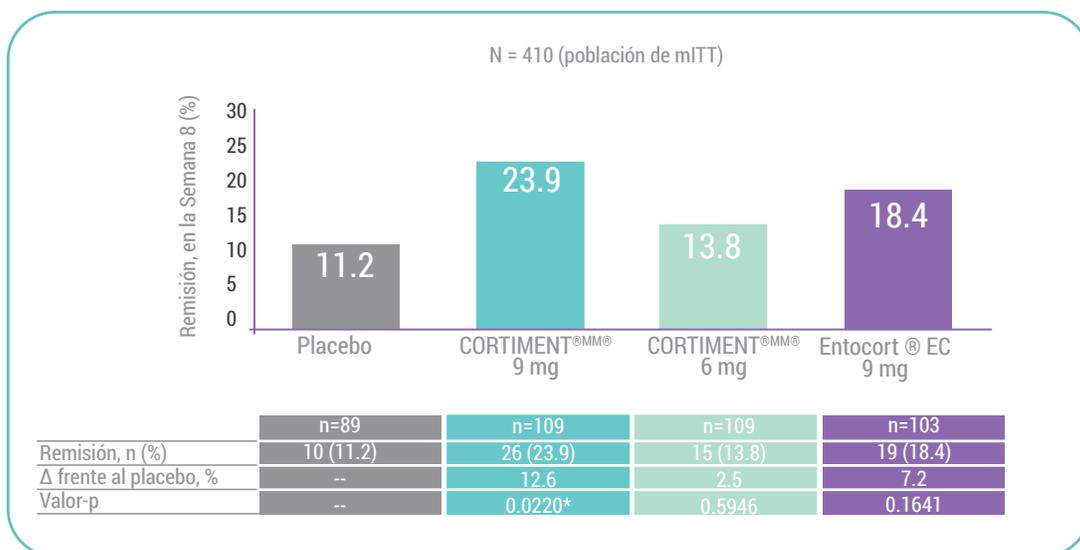


FIGURA 12: Criterio de Valoración Secundario: Curación Histológica en la Semana 8 (población de mITT, N=410) (Estudio CORE II)



NOTA: Estadísticamente significativo frente al placebo a *p<0.05 (análisis del peor escenario).

FIGURA 13: Criterio de Valoración Secundario: Resolución de Síntomas en la Semana 8 (población de mITT, N=410) (Estudio CORE II)

Índice de Probabilidad

En la terminología estadística, el índice de probabilidad es el índice de las probabilidades de que ocurra algún evento en un grupo contra las probabilidades de que ocurra en otro grupo. Es una medida del tamaño del efecto, que describe la concentración de asociación o no independencia entre 2 valores de datos binarios y se utiliza como una estadística descriptiva.

Para determinar la significancia clínica de los datos de eficacia, se acepta ampliamente que las medidas relativas de cambio (tales como el índice de probabilidad) se deban emplear para observar los beneficios relativos en comparación con otros tratamientos. El índice de probabilidad cuenta con ventajas claras sobre otro tipo de medidas o cambio relativo ya que compara simétricamente a los 2 grupos. En una enfermedad de recaída - remisión como la CU, cuando la salud del paciente cambia de forma espontánea, es especialmente importante contar con una comparación con el grupo de control para comprender los cambios debido al medicamento.

El índice de probabilidad para la inducción de la remisión clínica y endoscópica claramente favorece a CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en comparación con el placebo (Figura 14).

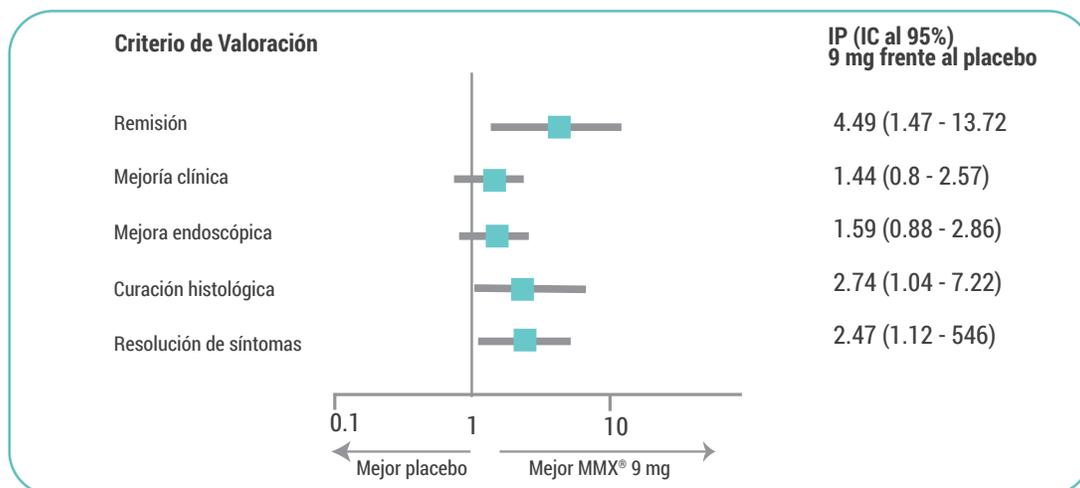


FIGURA 14: Análisis de índice de Probabilidad de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg Frente al Placebo (Población de mITT N=410) (Estudio CORE II)

3.3.1.1.3 Conclusiones de Eficacia de CORE II

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fue más efectivo que el placebo para lograr la remisión clínica y endoscópica, la resolución de síntomas y la curación histológica en pacientes con CU activa leve a moderada.

3.3.1.2 Estudio CORE I (CB-01-02/01)

3.3.1.2.1 Antecedentes del Estudio CORE I

CORE I se realizó en 108 centros en América del Norte e India entre agosto de 2008 y mayo de 2010.¹³ Su diseño fue casi idéntico a CORE II, excepto por el grupo de control activo que incluyó Asacol[®] 2.4 g/día (administrado como tabletas de 2 x 400 mg tres veces al día; ver Sección 3.3.1.1.1 para obtener más detalles sobre el diseño y objetivos del estudio). Los resultados del estudio CORE I fueron muy similares a aquellos obtenidos en CORE II y se describen brevemente a continuación.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir uno de los 4 tratamientos: placebo, CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg una vez al día, CORTIMENT[®]MMX[®] 6 mg una vez al día, o Asacol[®] 2.4 g/día (administrado como tabletas de 2 x 400 tres veces al día) durante 8 semanas.

3.3.1.2.2 Resultados de Efectividad de CORE I

La población de mITT incluyó 121 pacientes en el grupo de placebo, 123 en el grupo de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, 121 en el grupo de CORTIMENT[®]MMX[®] 6 mg y 124 en el grupo de Asacol[®].

Criterio de Valoración Primario

El porcentaje de pacientes que lograron la remisión combinada clínica y endoscópica en la semana 8 en el grupo CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fue mayor significativamente en términos estadísticos en comparación con los pacientes en el grupo de placebo (17.9% frente a 7.4%, p=0.0143; Tabla 11). Las tasas de remisión fueron 2.4 veces mayores con CORTIMENT[®]MMX[®] frente al placebo.

CORTIMENT[®]MMX[®] mostró tasas de remisión 2.4 veces más altas en comparación con el placebo en pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada (CORE I).¹³

Las tasas de remisión combinada clínica y endoscópica para CORTIMENT[®]MMX[®] 6 mg (13.2% frente a 7.4%) y Asacol[®] (12.1% frente a 7.4%) fueron numéricamente mayores que el placebo, pero las diferencias no alcanzaron significancia estadística.

TABLA 11: Criterios de Valoración Primarios y Secundarios en la Semana 8 (Población de mITT, N=489) (Estudio CORE I)

N= 489 (población de mITT)	Placebo n=121	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg n=123	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg n=121	Asacol [®] 2.4 g n=124
Criterio de valoración primario: Remisión Combinada Clínica y Endoscópica en la S8				
Remisión, n (%)	9 (7.4)	22 (17.9)	16 (13.2)	15 (12.1)
Δ frente al placebo, (%)	--	10.4	5.8	4.7
valor-p	--	0.0143*	0.1393	0.2200
Mejora Clínica en la S8	30 (24.8)	41 (33.3)	37 (30.6)	42 (33.9)
Mejora, n (%)	--	8.5	5.8	9.1
Δ frente al placebo, (%)	--	0.1420	0.3146	0.1189
valor-p	--			
Mejora Endoscópica en la S8	40 (33.1)	51 (41.5)	43 (35.5)	41 (33.1)
Mejora, n (%)	--	8.4	2.4	0
Δ frente al placebo, (%)	--	0.1746	0.6846	0.9991
valor-p	--			
Resolución Sintomática en la S8	20 (16.5)	35 (28.5)	35 (28.9)	31 (25.0)
Resolución de síntoma, n (%)	--	11.9	12.4	8.5
Δ frente al placebo, (%)	--	0.258**	0.0214**	0.1025
valor-p	--			
Curación Histológica en la S8	8 (6.6)	5 (4.1)	9 (7.4)	14 (11.3)
Resolución de síntoma, n (%)	--	-2.5	0.8	4.7
Δ frente al placebo, (%)	--	0.3759	0.8014	0.2003
valor-p	--			

NOTA: *Estadísticamente significativo frente al placebo a $p < 0.025$ (análisis del peor escenario), ** $p < 0.05$ (análisis del peor escenario); no diseñado para mostrar diferencia estadística entre los grupos de tratamiento de CORTIMENT^{®MMX®} y Asacol[®].

Un análisis de remisión clínica y endoscópica que utilizó la prueba CMH indicó que la diferencia entre CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg y el placebo permaneció estadísticamente significativa después del ajuste de edad, sexo y región geográfica.

Criterio de Valoración Secundarios

Los porcentajes de pacientes que lograron mejoría clínica y mejora endoscópica fueron numéricamente mayores en el grupo CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg que en el grupo de placebo.

La mejoría clínica en la semana 8 se logró en un 33.3%, 30.6% y 33.9% de los pacientes en los grupos CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg, 6 mg y Asacol[®], respectivamente, frente a un 24.8% de los pacientes en el grupo de placebo (Tabla 11).

La mejora endoscópica en la semana 8 se logró en un 41.5%, 35.5% y 33.1% de los pacientes en los grupos CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg, 6 mg y Asacol[®], respectivamente, frente a un 33.1% de los pacientes en el grupo de placebo (Tabla 11).

El porcentaje de pacientes que logró la resolución de síntomas en la semana 8 fue significativamente mayor en términos estadísticos para los grupos CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg (28.5%) y 6 mg (28.9%) en comparación con el grupo de placebo (16.5%) ($p = 0.0258$ y $p = 0.0214$ para CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg y 6 mg frente al placebo, respectivamente; Tabla 11). El porcentaje de pacientes que logró la resolución de síntomas fue numéricamente mayor con Asacol[®] (25.0%) en comparación con el placebo, pero no fue estadísticamente significativo ($p = 0.1025$).

El porcentaje de pacientes con curación histológica en la semana 8 no fue significativamente diferente entre ninguno de los grupos de tratamiento y el placebo (Tabla 11).

Índice de Probabilidad

El índice de probabilidad de CORTIMENT^{®MMX®} 9 mg frente al placebo se muestra en la Figura 15.

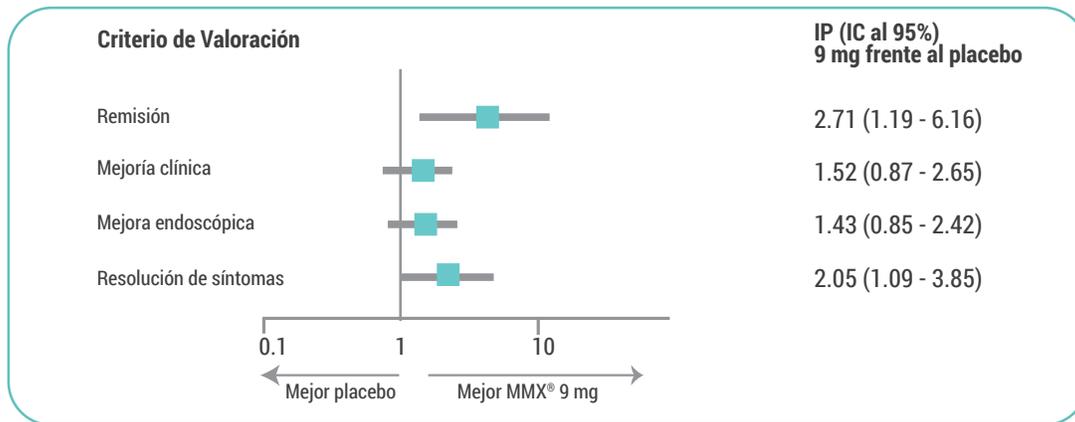


FIGURA 15: Análisis del Índice de Probabilidad de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg Frente al Placebo (Población de mITT, N=489) (Estudio CORE I)⁹³

3.3.1.2.3 Conclusiones de Efectividad de CORE I

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg fue más efectivo que el placebo para lograr la remisión combinada clínica y endoscópica y la resolución de síntomas en pacientes con CU activa leve a moderada.

3.3.2 Seguridad

Las valoraciones de seguridad en ensayos clínicos incluyeron el registro de EA y la evaluación de síntomas clínicos potencialmente relacionados con el uso de glucocorticoides. Además, se midieron los signos vitales, de hematología, de química sanguínea, análisis de orina y MPC.

Debido a la baja disponibilidad sistémica de CORTIMENT[®]MMX[®], no se espera que la sobredosis aguda incluso en dosis demasiado altas ocasionen un problema clínico agudo. Ya que no existe un antídoto específico disponible, el tratamiento es sintomático y de apoyo, y consiste en la terapia de discontinuación de glucocorticoides.

La sobredosis crónica podría ocasionar efectos corticosteroides sistémicos, tales como características Cushingoides. Si ocurren dichos cambios, el régimen de administración de CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas debe reducirse gradualmente hasta que se descontinúe el tratamiento, de acuerdo con los procedimientos normales para la discontinuación de terapias glucocorticoides orales prolongadas¹.

3.3.2.1 Estudio CORE II (CB-01-02/02)

3.3.2.1.1 Antecedentes del Estudio CORE II

Consultar la Sección 3.3.1.1.1 para obtener un resumen del diseño del estudio.

3.3.2.1.2 Resultados de Seguridad de CORE II

Eventos Adversos

Los eventos adversos provocados por el tratamiento (EAPT), los EAPT relacionados con el tratamiento, los EAPT que provocan la discontinuación y los eventos adversos graves (EAG) fueron similares en todos los 4 grupos. La mayoría de los EAPT fueron leves a moderados en gravedad. Cuatro pacientes en el grupo CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg se retiraron debido a un EAG (consultar la Tabla 12).

TABLA 12: Resumen de los Eventos Adversos Provocados por el Tratamiento (CORE II)

EAPT, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=128)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=128)	Asacol [®] EC 9 mg (n=126)
Cualquier EAPT	57 (44.2)	71 (55.5)	80 (62.5)	69 (54.8)
EAPT relacionados	31 (24.0)	33 (25.8)	28 (21.9)	29 (23.0)
Gravedad de EAPT				
Leve	18 (14.0)	27 (21.1)	36 (28.1)	30 (23.8)
Moderado	32 (24.8)	32 (25.0)	38 (29.7)	29 (23.0)
Grave	5 (3.9)	12 (9.4)	5 (3.9)	10 (7.9)
Cualquier EAPT grave	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)
EAPT grave relacionada	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)
EAPT que provocan retiro**	19 (14.7)	21 (18.8)	30 (23.4)	22 (17.5)
EAPT graves que provocan retiros**	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)
Fallecimientos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Relacionado posible o probablemente con el medicamento del estudio (o por falta de evaluación)
**Derivado de la acción empleada debido al medicamento del estudio: retiro del medicamento.

Los EAPT más comunes en los grupos de placebo, CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg y 6 mg, y Entocort[®] EC fueron empeoramiento de la CU (11.6%, 15.6%, 21.1% y 12.7%, respectivamente) y cefalea (6.2%, 16.4%, 15.6% y 7.1%, respectivamente; Tabla 13).

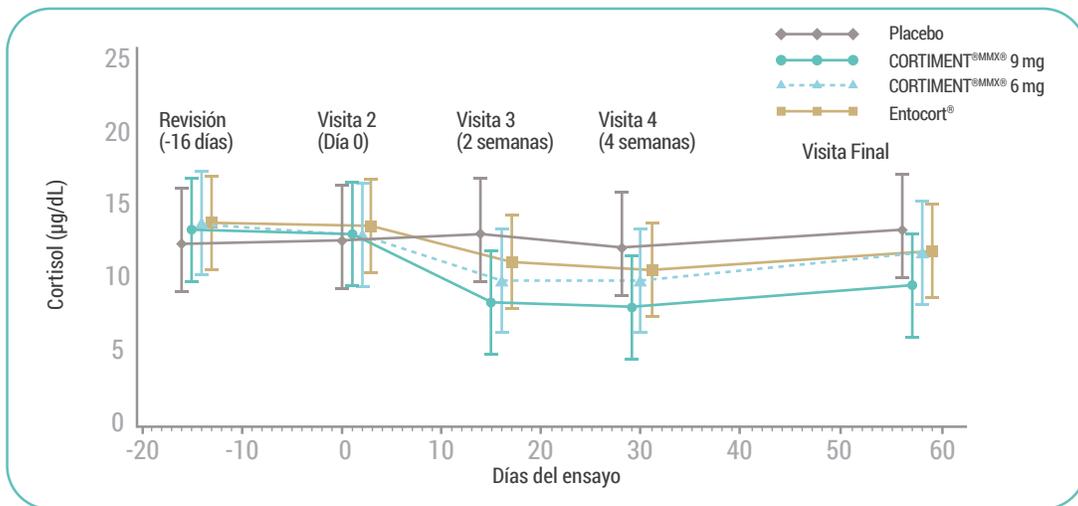
Los EAPT relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales leves o moderados (por ejemplo, empeoramiento de la CU, náusea y dolor abdominal).

TABLA 13: Eventos Adversos Provocados por el Tratamiento Reportados en ≥5% de Pacientes (CORE II)

EAPT experimentados por ≥5% de Pacientes, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=128)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=128)	Asacol [®] EC 9 mg (n=126)
Pacientes con cualquier EAPT	57 (44.2)	71 (55.5)	80 (62.5)	69 (54.8)
CU empeorada	15 (11.6)	20 (15.6)	27 (21.1)	16 (12.7)
Cefalea	8 (6.2)	21 (16.4)	20 (15.6)	9 (7.1)
Dolor abdominal	7 (5.4)	3 (2.3)	5 (3.9)	7 (5.6)
Flatulencia	3 (2.3)	5 (3.9)	7 (5.5)	7 (5.6)
Náusea	3 (2.3)	8 (6.3)	7 (5.5)	3 (2.4)
Nasofaringitis	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (6.3)	6 (4.8)
Cortisol sanguíneo disminuído	1 (0.8)	7 (5.5)	3 (2.3)	4 (3.2)

Seguridad Suprarrenal

Los valores medios de MPC indicaron una reducción dependiente de la dosis a partir del valor de referencia, en los grupos CORTIMENT[®]MMX[®] 6 mg y 9 mg en todas las visitas del estudio; sin embargo, las concentraciones absolutas medias permanecieron dentro del intervalo normal de referencia en todos los puntos de tiempo (Figura 16).



NOTA: Datos en el archivo (CB-01-02/02 CSR). Los símbolos indican el nivel medio de MPC para cada visita para cada tratamiento. Las barras de error indican los percentiles 25 y 75. Intervalo normal = 5-25 mg/dL.

FIGURA 16: Niveles Medios de Cortisol Plasmático Matutino (CORE II)

El efecto en MPC de CORTIMENT[®]MMX[®] y Entocort[®] EC son típicos para glucocorticoides orales, y fueron esperados. Sin embargo, la reducción observada no pareció traducirse en un incremento en el efecto clínico glucocorticoide ya que los eventos relacionados con glucocorticoides ocurrieron en un

porcentaje similar al compararse con el grupo de placebo (consultar la Tabla 14).

No hubo incrementos notables en los efectos secundarios potenciales relacionados con glucocorticosteroides con CORTIMENT[®]MMX[®], lo cual respalda la hipótesis de que la baja biodisponibilidad y la distribución dirigida de budesonida limitan los efectos secundarios.¹⁴

TABLA 14: Empeoramiento de Señales/Síntomas Potenciales Relacionadas con Glucocorticoides (CORE II)

Signos/ síntomas glucocorticoides empeorados*, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=128)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=128)	Asacol [®] EC 9 mg (n=126)
Pacientes en general	13 (10.1)	8 (6.3)	6 (4.7)	14 (11.1)
Cara de luna llena	4 (3.1)	2 (1.6)	0 (0)	1 (0.8)
Estrías	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enrojecimiento	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)
Retención de fluidos	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cambios de humor	7 (5.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	6 (4.8)
Cambios en los hábitos de sueño	4 (3.1)	3 (2.3)	3 (2.4)	7 (5.6)
Insomnio	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
Acné	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)
Hirsutismo	0 (0)	0 (0)	0	1 (0.8)

*Empeoramiento de los signos / síntomas relacionados con glucocorticoides desde el valor de referencia a cualquier visita posterior a la referencia.

Otros Parámetros de Seguridad

No se observaron diferencias significativas a lo largo de los grupos de tratamiento en relación con los signos vitales y anormalidades del examen físico. La mayoría de los pacientes presentaron hematología, química sanguínea y valores del parámetro de análisis de orina normales en todas las visitas del estudio. Algunas anormalidades observadas con respecto a la hematología, la química sanguínea y los parámetros de análisis de orina mostraron diferencias a lo largo de los grupos de tratamiento. No se consideraron clínicamente significativos y pocos ocasionaron EAPT.

3.3.2.1.3 Conclusiones de Seguridad CORE II

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg cuenta con un perfil de seguridad favorable. La frecuencia de EAPT (incluyendo efectos potenciales relacionados con glucocorticoides) y EAG no difirieron sustancialmente entre los grupos de tratamiento.

3.3.2.2 Estudio CORE I (CB-01-02/01)

3.3.2.2.1 Antecedentes del Estudio CORE I

Consultar la Sección 3.3.1.2.1 para un resumen del diseño del estudio.

3.3.2.2.2 Resultados de Seguridad de CORE I Eventos Adversos

Los EAPT, EAPT relacionados con el tratamiento, EAPT que provocan la discontinuación y EAG fueron similares en todos los 4 grupos. La mayoría de los EAPT fueron leves a moderados en gravedad. Dos pacientes en el grupo CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg se retiraron debido a un EAG (consultar la Tabla 15).

TABLA 15: Resumen de Eventos Adversos Provocados con el Tratamiento (CORE II)

EAPT, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=127)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=126)	Asacol [®] 2.4 g (n=127)
Cualquier EAPT	81 (62.8)	73 (57.5)	74 (58.7)	80 (63.00)
EAPT relacionados	34 (26.4)	36 (28.3)	35 (27.8)	31 (24.4)
Gravedad de EAPT				
Leve	31 (24.0)	30 (23.6)	33 (26.2)	39 (30.7)
Moderado	34 (26.4)	35 (27.6)	29 (23.0)	34 (26.8)
Grave	16 (12.4)	8 (6.3)	12 (9.5)	7 (5.5)
Cualquier EAPT grave	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)
EAPT graves relacionados*	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)
EAPT que provocan retiro**	24 (18.6)	15 (11.8)	18 (14.3)	14 (11.0)
EAPT graves que provocan retiro**	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)
Fallecimientos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Relacionado posible o probablemente con el medicamento del estudio (o por falta de evaluación).
**Derivado de la acción empleada debido al medicamento del estudio: retiro del medicamento.

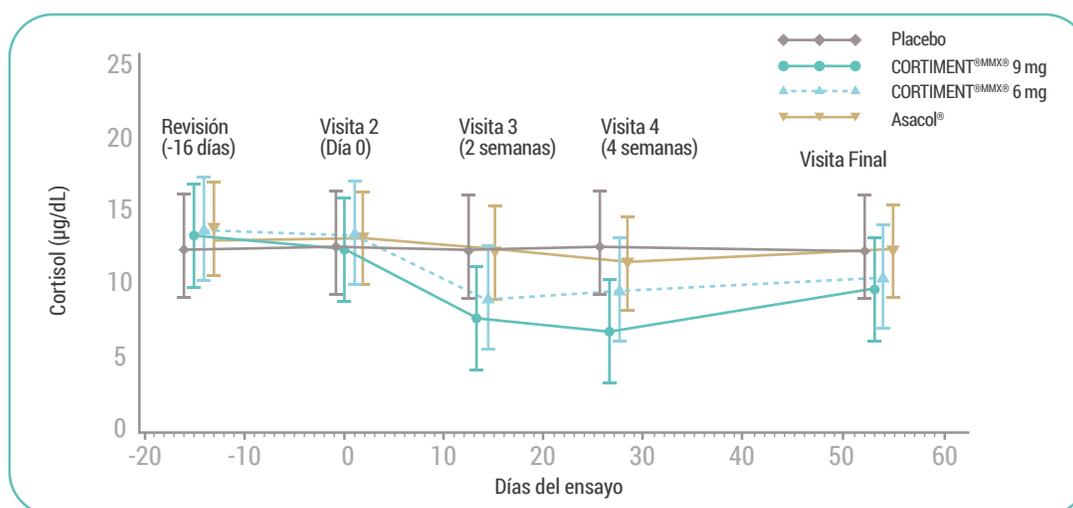
La incidencia de los EAPT más frecuentes se comparó entre todos los grupos a lo largo del estudio (consultar la Tabla 16).

TABLA 16: Eventos Adversos Provocados por el Tratamiento Reportados en ≥5% de los Pacientes (CORE II)

EAPT experimentados por ≥5% de los Pacientes, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=127)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=126)	Asacol [®] 2.4 g (n=127)
Pacientes con cualquier EAPT	81 (62.8)	73 (57.5)	74 (58.7)	80 (63.0)
CU empeorada	21 (16.3)	14 (11.0)	15 (11.9)	13 (10.2)
Cefalea	19 (14.7)	8 (6.3)	17 (13.5)	12 (9.4)
Náusea	8 (6.2)	5 (3.9)	5 (4.0)	10 (7.9)
Dolor abdominal	8 (6.2)	6 (4.7)	2 (1.6)	10 (7.9)
Insomnio	9 (7.0)	5 (3.9)	6 (4.8)	3 (2.4)
Diarrea	7 (5.4)	2 (1.6)	5 (4.0)	8 (6.3)
Pirexia	9 (7.0)	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)
Dolor de espalda	7 (5.4)	5 (3.9)	4 (3.2)	2 (1.6)
Flatulencia	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (5.5)

Seguridad Suprarrenal

Los valores medios de MPC permanecieron dentro de niveles normales (5 a 25 mg/dL) a lo largo del periodo del estudio. El cambio medio de % desde el valor de referencia hasta la visita final fue de 17.9% en el grupo CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg y 9.4% en el grupo de 6 mg. En comparación, los cambios medios porcentuales en la visita final fueron de 0.9% en el grupo Asacol[®] y de 5.3% en el grupo de placebo (consultar la Figura 17).



NOTA: Los símbolos indican el nivel medio de MPC para cada visita durante cada tratamiento. Las barras de error indican los percentiles 25 y 75. Intervalo normal = 5-25 mg/dL.

FIGURA 17: Niveles Medios de Cortisol Plasmático Matutino (CORE I)

El efecto sobre MPC de CORTIMENT[®]MMX[®] es típico para los glucocorticoides orales, y era esperado. Sin embargo, la reducción observada no se relacionó con ningún incremento en los efectos de glucocorticoides entre los grupos de CORTIMENT[®]MMX[®]. Los efectos glucocorticoides ocurrieron en un porcentaje similar de pacientes en los grupos de placebo, CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg y 6 mg (consultar la Tabla 17).

TABLA 17: Empeoramiento de Signos/Síntomas Potenciales Relacionados con Glucocorticoides (CORE I)

Signos/ síntomas glucocorticoides empeorados*, n (%)	Placebo (n=129)	CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg (n=128)	CORTIMENT [®] MMX [®] 6 mg (n=128)	Asacol [®] EC 9 mg (n=126)
Pacientes en general	13 (10.1)	15 (11.8)	7 (5.6)	10 (7.9)
Cara de luna llena	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
Estrías	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enrojecimiento	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)
Retención de fluidos	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)
Cambios de humor	3 (2.3)	5 (4.0)	6 (4.8)	2 (1.6)
Cambios en los hábitos de sueño	7 (5.4)	4 (3.2)	3 (2.4)	1 (0.8)
Insomnio	6 (4.7)	5 (4.0)	3 (2.4)	2 (1.6)
Acné	3 (2.3)	3 (2.4)	0 (0)	4 (3.1)
Hirsutismo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)

*Empeoramiento de los signos / síntomas relacionados con glucocorticoides desde el valor de referencia a cualquier visita posterior a la referencia.

Otros Parámetros de Seguridad

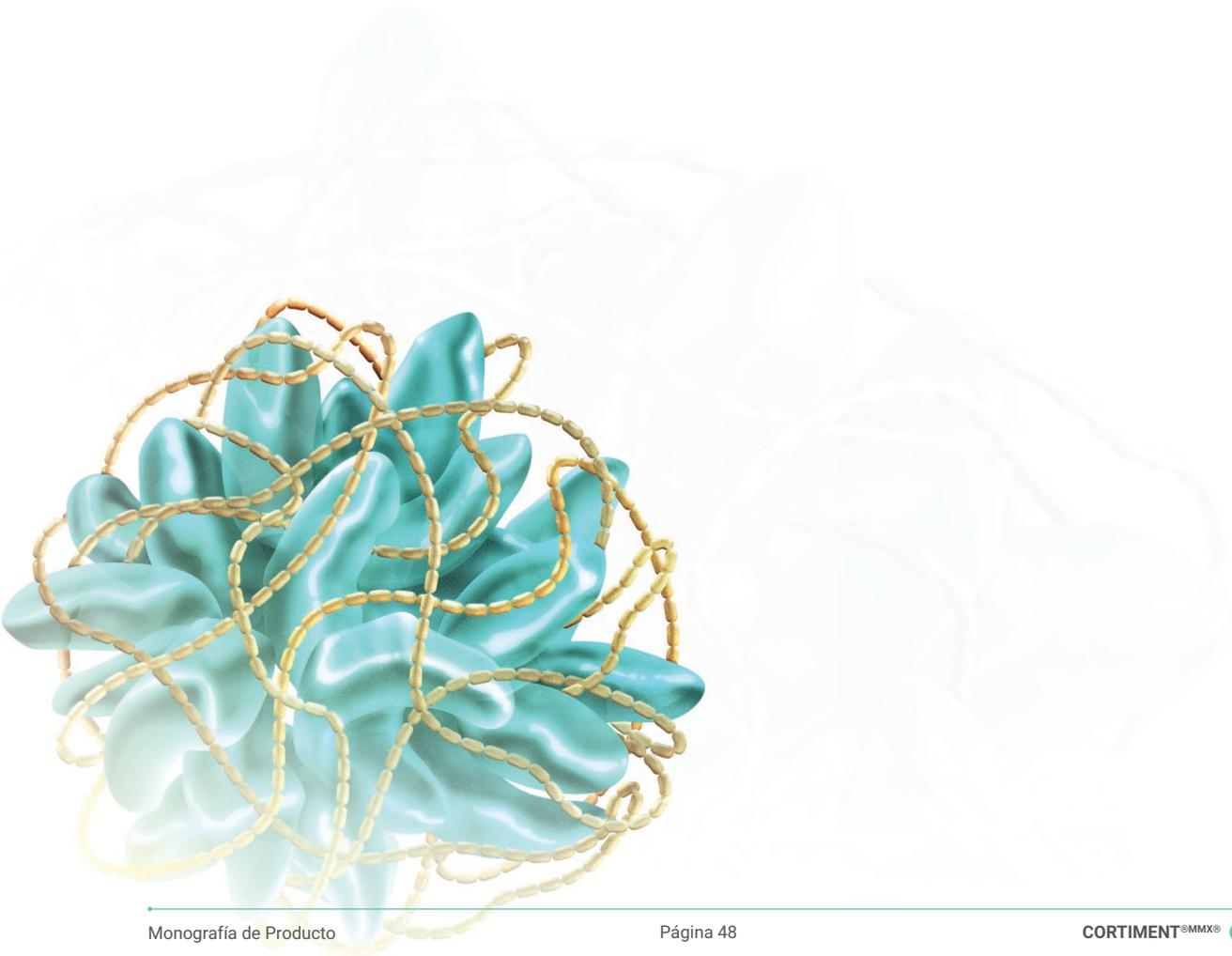
No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en relación con los signos vitales y anormalidades de examen físico. La mayoría de los pacientes presentaron valores del parámetro de hematología, química sanguínea y análisis de orina normales en todas las visitas de estudio. Algunas anormalidades observadas respecto a los parámetros de hematología, química sanguínea y análisis de orina mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento. No se consideraron clínicamente significativas y pocas ocasionaron EAPT.

3.3.2.2.3 Conclusiones de Seguridad CORE I

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg cuenta con un perfil de seguridad favorable. La frecuencia de EAPT (incluyendo los efectos potenciales relacionados con glucocorticoides) y EAG no difirieron de forma sustancial entre los grupos de tratamiento.

04

Información **del Producto**



1 Nombre del Medicamento

CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, **tableta** de liberación prolongada

2 Composición Cualitativa y Cuantitativa

Una tableta contiene 9 mg de budesonida.

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato 50 mg

Contiene lecitina, derivada del aceite de soya.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3 Forma Farmacéutica

Tableta de liberación prolongada

Tableta blanca a blancuzca, redonda, biconvexa, recubierta, gastroresistente, de aproximadamente 9.5 mm de diámetro, aproximadamente 4.7 mm de grosor, grabado en un lado con "MX9".

4 Especificaciones Clínicas

4.1 Indicaciones Terapéuticas

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas está indicada para inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada (UC).

4.2 Posología y Método de Administración

POSOLOGÍA

ADULTOS

La dosis diaria recomendada para inducir la remisión es una tableta de 9 mg en la mañana, hasta por 8 semanas. Cuando se descontinúe el tratamiento, puede ser útil reducir gradualmente la dosis (para obtener más detalles sobre la discontinuación del tratamiento; ver sección 4.4).

POBLACION PEDIÁTRICA

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de las tabletas de CORTIMENT[®]MMX[®] en niños de 0 – 18 años. No existen datos disponibles, por lo tanto, no se recomienda el uso en la población

pediátrica hasta que existan más datos disponibles.

ADULTOS MAYORES

No se recomienda un ajuste especial de dosis. Sin embargo, está limitada la experiencia sobre el uso de CORTIMENT[®]MMX[®] en adultos mayores.

POBLACIÓN CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL

No se estudió el efecto de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en pacientes con insuficiencia hepática y renal, por lo tanto, debe tomarse precaución en la administración y supervisión del producto en estos pacientes.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Se ingiere una tableta de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg oralmente por la mañana, con o sin alimentos. La tableta debe tragarse con un vaso con agua y no debe romperse, macerarse o masticarse ya que el recubrimiento tiene el objetivo de garantizar su liberación prolongada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg, CORTIMENT[®]MMX[®] contiene aceite de soya. Los excipientes son mencionados en la sección 6.1.

4.4 Precauciones Generales

CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas debe utilizarse con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma o con cualquier otro padecimiento donde el uso de glucocorticoides pueda tener efectos no deseados.

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de glucocorticoides. La farmacocinética después de la ingestión oral de budesonida se vio afectada por la función hepática comprometida según se demuestra por la disponibilidad sistémica aumentada en pacientes con cirrosis hepática moderadamente severa, lo que ocasionaría mayor exposición sistémica. Se debe estar al tanto de posibles efectos secundarios sistémicos. Los efectos sistémicos potenciales incluyen glaucoma.

Cuando el tratamiento debe discontinuarse, puede ser útil disminuir gradualmente la dosis. Algunos pacientes pueden sentirse mal sin una forma específica 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 vómitos. En estos casos, puede ser necesaria la administración de glucocorticoides sistémicos. Con base en los que se ha reportado de otros productos que

contienen budesonida, no es recomendable el cese repentino del tratamiento. Un método de retiro posible podría ser tomar una tableta cada tercer día por una semana, después de lo cual se puede suspender. Las modificaciones al tratamiento deben realizarse bajo supervisión y discreción de médico tratante.

El tratamiento con CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas 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 sistémicos. 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 los fármacos sistémicos. Se pueden desarrollar otros síntomas asociados con el retiro de esteroides, como hipertensión intracraneal benigna. Por ello se puede considerar el monitoreo de la función adrenocortical en estos pacientes y se debe reducir su dosis de esteroides sistémicos con precaución.

Ya que se sabe que los corticosteroides tienen efectos inmunológicos, posiblemente la coadministración de CORTIMENT[®]MMX[®] tabletas reduce la respuesta inmunológica a las vacunas.

Debe evitarse la administración concomitante de ketoconazol u otro tipo de inhibidores potentes CYP3A4. Si esto no es posible, el periodo entre tratamientos debe ser tan largo como sea posible y también podría considerarse una reducción de la dosis de CORTIMENT[®]MMX[®] (ver también la sección 4.5). Tras una ingesta significativa de jugo de toronja (el cual inhibe predominantemente la actividad CYP3A4 en la mucosa intestinal), la exposición sistémica de budesonida oral incrementó aproximadamente el doble. Al igual que otros medicamentos que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4, debe evitarse la ingesta regular de toronja o jugo de toronja simultáneamente con la administración de budesonida (otros jugos tales como el jugo de naranja o el jugo de manzana no inhiben la actividad de CYP3A4). Ver también la sección 4.5.

CORTIMENT[®]MMX[®] contiene lecitina (aceite de soya). Si un paciente es hipersensible al cacahuate o la soya, no debe utilizarse este medicamento. Las tabletas de CORTIMENT[®]MMX[®] contienen lactosa monohidrato y no deben tomarlas los pacientes con problemas hereditarios inusuales tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Se han identificado las siguientes advertencias y precauciones para corticosteroides:

- Se ha observado insuficiencia adrenocortical cuando se transfiere a los pacientes de un tratamiento corticosteroideo sistémico con un mayor efecto sistémico.
- La inhibición de la respuesta inflamatoria y el sistema inmunológico incrementan la susceptibilidad a las infecciones.
- Los corticosteroides pueden ocasionar inhibición del eje HPA y reducir la respuesta al esfuerzo. Se recomienda el tratamiento corticosteroideo sistémico suplementario cuando los pacientes están sujetos a cirugías u otro tipo de esfuerzo.

- La varicela y el sarampión pueden agravarse en pacientes que reciben glucocorticoides orales. Debe tomarse especial cuidado para evitar la exposición en pacientes que no han presentado previamente estas enfermedades. Si los pacientes están infectados o se tiene sospecha de infección, considere una reducción o discontinuación del tratamiento de glucocorticosteroides a discreción del médico tratante.
- Pueden ocurrir efectos sistémicos de los esteroides, particularmente cuando se prescriben en dosis altas y por periodos prolongados. Dichos efectos pueden incluir el Síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal, retardo del crecimiento, densidad mineral ósea reducida, cataratas, glaucoma y en muy pocos casos una gama amplia de efectos psiquiátricos/conductuales (ver sección 4.8).
- Se requiere especial cuidado al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedentes previos o actuales de trastornos afectivos graves en el paciente o en cualquier pariente de primer grado.
- El reemplazo del tratamiento corticosteroide de alto efecto sistémico en ocasiones expone alergias, por ejemplo, rinitis y eccema que se habían controlado previamente mediante el medicamento sistémico.

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

No se han realizado estudios de interacción.

Budesonida se metaboliza de forma primaria por medio del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa VIH y el jugo de toronja, pueden por lo tanto incrementar la exposición sistémica a budesonida en varias ocasiones (ver sección 4.4.). Ya que no existen datos para respaldar una recomendación de dosis, debe evitarse la combinación. Si esto no es posible, el periodo entre tratamientos debe ser tan largo como sea posible y también podría considerarse una reducción de la dosis de budesonida. Es improbable que la budesonida inhiba otros medicamentos metabolizados por medio de CYP3A4, debido a que budesonida cuenta con baja afinidad a la enzima.

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

Las interacciones con corticosteroides que puedan suponer un riesgo significativo a pacientes seleccionados son aquellos con glucósidos coronarios (efecto incrementado debido a los niveles bajos de potasio) y diuréticos (eliminación incrementada de potasio).

Se han observado concentraciones plasmáticas incrementadas y efectos aumentados de corticosteroides en mujeres que también han recibido tratamientos con estrógenos y 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. Los anticonceptivos que contienen etinil estradiol no han mostrado afectar la farmacocinética de budesonida.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos puede reducir la absorción de budesonida, en común con otros medicamentos. Por lo tanto, estas preparaciones no deben tomarse de forma simultánea, sino por lo menos con dos horas de diferencia.

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

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

EMBARAZO

Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en un gran número de embarazos expuestos no indican efectos adversos. Aunque no existen datos sobre los resultados en el embarazo 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 5.3). CORTIMENT^{®MMX®} únicamente debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al producto.

LACTANCIA

Budesonida se excreta en cantidades pequeñas en la leche materna. Debido a la rápida eliminación de budesonida en el torrente sanguíneo, en campos teóricos, la exposición de un niño lactante se espera que sea baja. Sin embargo, no existen datos. Debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse del uso de la terapia de budesonida tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

FERTILIDAD

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

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos de CORTIMENT^{®MMX®} en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Cuando conduzca vehículos o utilice maquinaria, debe tomarse en cuenta que puede ocurrir mareo o cansancio ocasional (ver Sección 4.8).

4.8 Reacciones secundarias y Adversas

RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

En los ensayos clínicos de Fase II y III, la incidencia de los eventos adversos para las tabletas de CORTIMENT^{®MMX®}, en la dosis recomendada de 9 mg/día, fue comparable con el placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada y de naturaleza no grave.

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO CORTIMENT REPORTADOS DURANTE LOS ENSAYOS CLINICOS DE FASE III

En la siguiente tabla se puede observar un resumen de las reacciones adversas reportadas durante los ensayos clínicos:

Sistema de Clasificación Orgánica MedDRA	Término Preferido de Evento Adverso		
	Común (≥1/100 a <1/10)	No común (≥1/1000 a <1/100)	Inusual (≥1/10,000 a <1/1000)
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal superior	Distensión abdominal Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Somnolencia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Alteración del estado de ánimo		
Trastornos cutáneos y subcutáneos		Acné	Prurito
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración		Ineficacia del medicamento	Fatiga Edema periférico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades	
Investigaciones	Reducción de cortisol en la sangre		
Trastornos endócrinos		Síndrome Cushingoide	
Infecciones e infestaciones	Influenza		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Infección viral de las vías respiratorias altas	Anemia	

En ocasiones pueden ocurrir efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, la duración del tratamiento, el tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticosteroides y sensibilidad individual. Los efectos secundarios de esteroides incluyen:

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, equimosis, acné esteroideo, retraso en la cicatrización, dermatitis de contacto.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

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

Trastornos oculares:

Glaucoma, cataratas.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Trastornos gastrointestinales:

Dolor estomacal, úlcera duodenal, pancreatitis.

Trastornos metabólicos y de nutrición:

Síndrome de Cushing, cara de luna llena, obesidad truncal, tolerancia reducida a la glucosa, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edema, excreción excesiva de potasio, inactividad y/o atrofia de la corteza suprarrenal, retardo de crecimiento en niños, trastorno de la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo, amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Trastornos vasculares:

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

Trastornos del sistema inmunológico:

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

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No hay datos disponibles.

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento. Esto permite la supervisión continua del balance de riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales del cuidado de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechada mediante el llenado del formulario en línea ubicado en <http://profesionales.ferring.com.mx/eventos-adversos/> o bien al correo safety.mailbox.mexico@ferring.com.

4.9 Sobredosis

Debido a la baja disponibilidad sistémica de las tabletas de CORTIMENT^{®MMX}, no se espera que la sobredosis aguda incluso en dosis muy altas genere una crisis clínica aguda. En caso de sobredosis aguda, no hay antídoto específico disponible. El tratamiento consiste en terapia sintomática y de soporte.

5 Propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales, corticosteroides de acción local.

Código ATC: A07E A06

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción exacto de budesonida en el tratamiento de la CU no se ha comprendido en su totalidad. En general, budesonida inhibe muchos procesos inflamatorios, incluyendo la producción de citocina, la activación celular inflamatoria y la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y epiteliales. En dosis clínicamente equivalentes a la prednisolona, budesonida proporciona una inhibición del eje HHA significativamente menor y cuenta con un impacto menor en los marcadores inflamatorios.

Los datos de los estudios clínicos farmacológicos y farmacocinéticos indican que el modo de acción de las tabletas de CORTIMENT^{®MMX} se basa en una acción local intestinal.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS

La tecnología de liberación prolongada MMX[®] se caracteriza por una estructura de matriz múltiple cubierta por medio de un recubrimiento gastrorresistente el cual se disuelve en los fluidos intestinales que cuenten con un pH mayor a 7.

Cuando se administra la forma farmacéutica, la capa de protección gástrica protege a la forma farmacéutica durante el tránsito a través del estómago y duodeno hasta la parte inferior del intestino. Cuando la capa protectora se pierde en el fluido intestinal entonces entra en contacto con los polímeros hidrofílicos de la matriz, los cuales comienzan a hincharse hasta que se forma una matriz de gel viscosa. El disolvente que penetra en la matriz de gel disuelve el ingrediente activo de las matrices lipofílicas. Entonces, budesonida se libera en el tracto intestinal a una tasa controlada a lo largo del colon.

Budesonida es un glucocorticoide utilizado exitosamente en el tratamiento de la enfermedad

inflamatoria intestinal. Cuenta con actividad antiinflamatoria tópica, pero no reduce los niveles de cortisol al mismo grado que los glucocorticoides sistémicos.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado dos ensayos clínicos de fase III controlados y aleatorizados en pacientes adultos que incluyeron 1022 pacientes con CU activa leve a moderada. Doscientos cincuenta y cinco (255) pacientes recibieron tratamiento durante 8 semanas con CORTIMENT[®]MMX[®] 9m al día. Los pacientes incluidos recibieron tratamiento por primera vez (42% ITT) o no tuvieron éxito con el tratamiento 5-ASA (58% ITT). Ambos estudios incluyeron un grupo de referencia, mesalazina (Asacol) y budesonida (Entocort), respectivamente, para indicar la sensibilidad a la valoración. La definición de remisión aplicada en ambos estudios fue la puntuación UCDAI de ≤ 1 , con un puntaje de 0 para hemorragia rectal y frecuencia de deposiciones, mucosa normal (sin friabilidad) y reducción de ≥ 1 punto en el puntaje endoscópico.

La diferencia estadística frente al placebo se alcanzó en CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg para ambos estudios y la diferencia frente al placebo fue de 10.4% y 12.9%, respectivamente.

5-ASA es el Estándar de Tratamiento para el cuidado de la CU leve a moderada. Los resultados de una comparación con CORTIMENT[®]MMX[®] y 5-ASA no están disponibles. Por lo tanto, el lugar en el trabajo terapéutico aún debe establecerse. Algunos pacientes podrían beneficiarse con el tratamiento inicial con CORTIMENT[®]MMX[®].

Efecto de la tableta de CORTIMENT[®]MMX[®] 9 mg en el Criterio de Valoración Primario:

Estudio	Tableta CORTIMENT [®] MMX [®] 9 mg % de Remisión	Placebo % de Remisión	P=
Estudio CB-01-02/01	17.9	7.4	0.0143
Estudio CB-01-02/02	17.4	4.5	0.0047

Población Pediátrica

No se ha estudiado CORTIMENT[®]MMX[®] en la población pediátrica.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

Después de la dosis oral del compuesto micronizado plano, la absorción parece estar completa. Una gran proporción del medicamento no formulado se absorbe en el íleon y el colon ascendente.

La disponibilidad sistémica de budesonida después de una administración individual de las tabletas de CORTIMENT^{®MMX} en voluntarios sanos se comparó con la de Entocort y el resultado fue similar, aproximadamente 10%, debido al metabolismo de primer paso en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas de budesonida fueron aproximadamente de 1.3-1.8 mg/ml de 13 a 14 horas posteriores a la administración. La administración concomitante de las tabletas CORTIMENT^{®MMX} con alimentos no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la absorción. Se ha demostrado que no existe potencial para la acumulación de medicamento por dosis repetida.

DISTRIBUCIÓN

Budesonida cuenta con un volumen alto de distribución (aproximadamente 3 L/kg). La vinculación de proteína plasmática tiene un promedio de 85-90%.

TRANSFORMACIÓN BIOLÓGICA

Budesonida experimenta una transformación biológica extensa en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6β-hidroxi-budesonida y 16α-hidroxi-prednisolona, es menor al 1% de la de budesonida. El metabolismo de budesonida se media principalmente por medio de CYP3A, una subfamilia del citocromo P450.

ELIMINACIÓN

La eliminación de budesonida está limitada por la tasa de absorción. Budesonida cuenta con alta eliminación sistémica (aproximadamente 1.2 L/min).

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No hay datos o experiencia disponible en relación con la farmacocinética de las tabletas de CORTIMENT^{®MMX} en la población pediátrica.

5.3 Precaución en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis y Teratogénesis

Un estudio de transición preclínico de toxicología y toxicocinética, que comparó las tabletas de CORTIMENT^{®MMX} con una formulación existente de budesonida de liberación prolongada (Entocort[®] EC 3 mg cápsulas, AstraZeneca) en monos cynomolgus ha confirmado que las tabletas CORTIMENT^{®MMX} ocasionan una exposición atrasada del pico y una exposición total reducida en comparación con la formulación existente de budesonida, mientras que mantienen un perfil toxicológico superimpuesto.

Los datos preclínicos han demostrado que budesonida produce efectos menos graves o similares a otros glucocorticoides, tales como aumento de peso, atrofia de las glándulas suprarrenales y timo y

efectos en la cuenta leucocitaria. Al igual que con otros glucocorticoides, y en función de la dosis y duración las enfermedades en cuestión, estos efectos esteroideos pueden también ser importantes en el hombre.

Budesonida no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas. En ratas y conejos preñados, budesonida, al igual que otros glucocorticosteroides, ha demostrado ocasionar muerte fetal y anormalidades en el desarrollo del feto (tamaño menor, atraso del crecimiento fetal intrauterino y anormalidad esqueléticas). Se ha reportado que algunos glucocorticoides producen paladar hendido en animales. No se ha establecido la importancia de estos hallazgos en humanos (ver también la Sección 4.6).

Budesonida no tuvo efectos mutagénicos en diversas pruebas in vitro e in vivo. Se observó un número ligeramente mayor de focos hepáticos basofílicos en estudios crónicos de ratas con budesonida y en estudios de carcinogénesis, se observó una incidencia de neoplasmas hepatocelulares primarias, astrocitomas (en ratas macho) y tumores mamarios (en ratas hembra). Estos tumores probablemente se deban a la acción específica del receptor esteroideo, la carga metabólica incrementada y los efectos anabólicos sobre el hígado, efectos que también se observaron en estudios con ratas con otro tipo de glucocorticosteroides y por lo tanto no representan un efecto de clase en esta especie.

6 Especificaciones Farmacéuticas

6.1 Lista de Excipientes

Núcleo de la tableta

Ácido Esteárico (E570)

Lecitina (soya) (E322)

Celulosa microcristalina (E460)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Lactosa Monohidrato

Sílice, Coloidal Hidratada (E551)

Estearato de Magnesio (E470b)

Recubrimiento de la tableta

Ácido metacrílico – copolímero metil metacrilato (1:1)

Ácido metacrílico – copolímero metil metacrilato (1:2)

Talco (E553b)

Dióxido de Titanio (E171)

Citrato de Trietilo

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Vida Útil

24 meses

6.4 Recomendaciones sobre Almacenamiento

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

6.5 Presentaciones y Envase

Las tabletas están acondicionadas en poliamida/ aluminio/ burbuja de PVC, dentro de una caja de cartón.

La caja contiene 20, 30, 50, 60 u 80 tabletas. Es posible que no todas las presentaciones se comercialicen.

7 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.

8 Número de Registro del Medicamento

Registro No. 417M2015 SSA IV

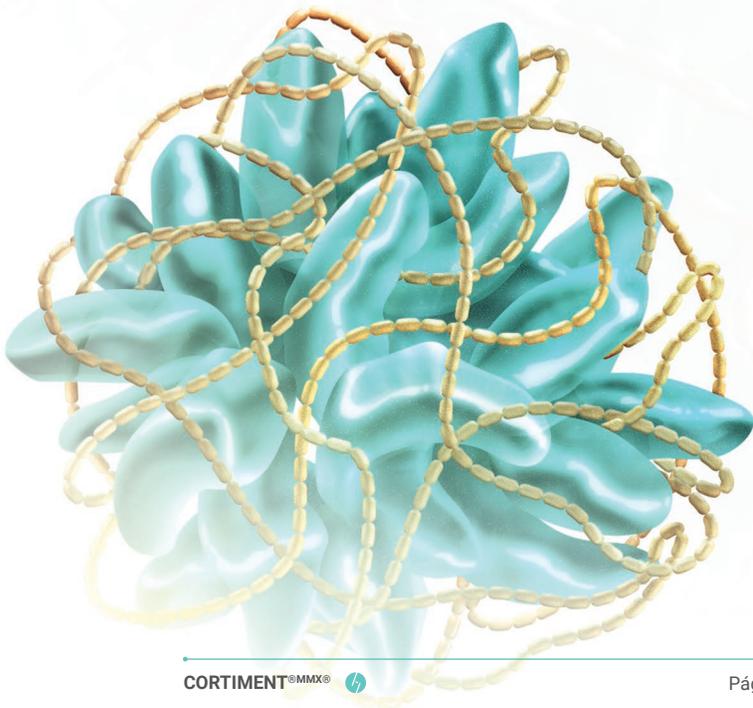
Clave

IPP:

15330040400010

05

Referencias



1. Ferring Pharmaceuticals. CORTIMENT 9 mg SmPC. Date of Revision Text: October 2014.
2. AstraZeneca. Entocort EC (budesonide) Capsules. Package insert. Date of revision of text: December 2011. Available at: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/entocortec.pdf>. Last accessed: 07 November 2013.
3. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:86-95.
4. Campieri M, Ferguson A, Doe W et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41:209-214.
5. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut.* 2001;48:186-190.
6. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842-845.
7. Edsbacker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:803-821.
8. AstraZeneca. Entocort EC (budesonide) Capsules. Summary of product characteristics. Date of revision of text: April 2012. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/172/SPC>. Last accessed: 25 September 2013.
9. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1996;110:1713-1718.
10. Brunner M, Assandri R, Kletter K et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:395-402.
11. Fiorino G, Fries W, De La Rue SA et al. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX and tailored delivery to the gut. *Curr Med Chem.* 2010;17:1851-1857.
12. Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AF et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:31-38.
13. Sandborn WJ, Travis S, Moro L et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology.* 2012;143:1218-26.e1-2.
14. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2013
15. Travis S, Danese S, Moro L et al. Induction of clinical and endoscopic remission with budesonide MMX in mild to moderately active ulcerative colitis: pooled data from two phase 3 studies. Poster P162 at the 7th Congress of ECCO, Barcelono, Spain, 16-18 February, 2012.
16. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:965-990.
17. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:112-124.
18. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X et al. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:567-572.
19. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:841-847.
20. Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R et al. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1209-1212.
21. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501-23; quiz 524.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625-1629.
23. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763-786.
24. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:338-346.
25. Gross V, Bunganic I, Belousova EA et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2011;5:129-138.
26. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR et al. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:205-215.
27. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:95-102.
28. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:66-75; quiz 432-3.
29. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041-1048.
30. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5-36.
31. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-434.
32. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C et al. Antibody (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1992;33:909-913.
33. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3668-3672.

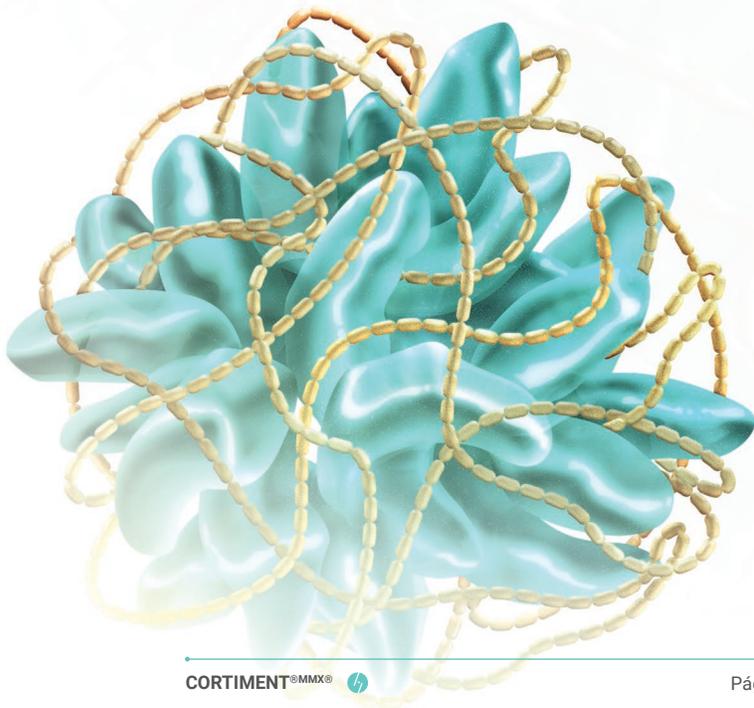
34. Sonnenberg A. Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany. *Gut*. 1989;30:367-370.
35. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
36. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504-1517.
37. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.e42; quiz e30.
38. Burisch J, Jess T, Martinato M et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-337.
39. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*. 2007;1:10-20.
40. Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV et al. A prospective cohort study of practice guidelines in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2401-2406.
41. Walker JR, Ediger JP, Graff LA et al. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1989-1997.
42. Lix LM, Graff LA, Walker JR et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1575-1584.
43. Kane S, Huo D, Aikens J et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-
44. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1020-1024.
45. Higgins PD, Rubin DT, Kaulback K et al. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:247-257.
46. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:693-707.
47. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med*. 2008;50:1261-1272.
48. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431-440.
49. Siew N, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:935-950.
50. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
51. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106 Suppl 1:S2-25; quiz S26.
52. Food and Drug Administration (FDA) News & Events, FDA News Release (September 28, 2012) website. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm321650.htm>. Last accessed: 11 July 2013.
53. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-624.
54. Sandborn WJ, Feagan BG, CW M. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract 943d. 2012
55. Sandborn WJ, Danese S, Ballard ED. Efficacy of budesonide-MMX®: 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract Su2080. 2012
56. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE. Induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract 943b. 2012
57. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1895-1905.
58. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64:970-981.
59. D'Haens GR, Kovacs A, Vergauwe P et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX(R) 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:153-160.
60. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940-987.
61. Dr. Falk Pharma. Budenofalk (budesonide) Capsules. Summary of product characteristics. Date of revision of the text: September 2010. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16908/SPC>. Last accessed: 25 September 2013.
62. Astrazeneca. Entocort EC (budesonide) Enema. Summary of product characteristics. Date of revision of text: April 2012. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/173/SPC/Entocort+Enema/>. Last accessed: 07 February 2014.
63. Dr. Falk Pharma. Budenofalk (budesonide) Rectal foam. Summary of product characteristics. Date of revision of the text: September 2012. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18725/SPC/Budenofalk+2mg+dose+rectal+foam/>. Last accessed: 07 February 2014.
64. Gross V, Bar-Meir S, Lavy A et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:303-312.
65. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590-9; quiz 600.

66. Katz S. The Practical Use of Corticosteroids in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Practical Gastroenterology*. 2005;14-25.
67. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2012
68. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:803-823.
69. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-1838.
70. IMPACT 2010-2011 Crohn's and Ulcerative Colitis Patient Life Impact Survey. Presentation available at: <http://efcca-solutions.net/european.php>. Last accessed: 03 June 2013.
71. Teshima C, Fedorak RN. Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S216-8.
72. Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:525-536.
73. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1998;115:835-840.
74. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007698.
75. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000296.
76. Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:419-428.
77. Marin-Jimenez I, Pena AS. Budesonide for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:362-373.
78. Kolkman JJ, Mollmann HW, Mollmann AC et al. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40:589-601.
79. Tenjarla S, Romasanta V, Zeijdner E et al. Release of 5-aminosalicylate from an MMX mesalamine tablet during transit through a simulated gastrointestinal tract system. *Adv Ther*. 2007;24:826-840.
80. Nicholls A, Harris-Collazo R, Huang M et al. Bioavailability profile of Uceris MMX extended-release tablets compared with Entocort EC capsules in healthy volunteers. *J Int Med Res*. 2013;41:386-394.
81. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:577-585.
82. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:762-769.
83. Travis S, Ballard ED, Bagin R. Induction of remission with oral budesonide MMX (9 mg) tablets in patients with mild to moderate, active Ulcerative Colitis: A multicenter, open-label efficacy and safety study. Poster sessions on December 2-3, 2011 at the Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference, 2011 Advances in Inflammatory Bowel Diseases being held in Hollywood, Florida.
84. Travis S, Danese S, Ballard ED. Safety analysis of budesonide MMX 6 mg used for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. Presentation at Digestive Disease Week; May 19-22; San Diego, California. Abstract Su2088. 2012.
85. Travis S, Danese S, Ballard ED. Effect of Long-Term Budesonide MMX 6 mg use on Bone Mineral Density in Patients With Ulcerative Colitis: Results From a Phase III, 12 Month Safety and Extended use Study. Presentation at Digestive Disease Week; May 19-22; San Diego, California. Abstract Su2087. 2012.
86. Lichtenstein GR, Danese S, Ballard ED. Effect of Budesonide MMX 6 mg on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in Patients With Ulcerative Colitis: Results From a Phase III, 12 Month Safety and Extended Use Study. Presentation at Digestive Disease Week; May 19-22; San Diego, California. Abstract Tu1252. 2012.
87. Randomized Placebo Controlled Trial of Budesonide MMX® 9 mg in Patients With Ulcerative Colitis Currently on a 5-ASA. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532648>. Last accessed: 16 July 2013.
88. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82-86.
89. Travis SP, Higgins PD, Orchard T et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:113-124.
90. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194-1201.
91. Sutherland LR, Martin F, Greer S et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92:1894-1898.
92. Saverymuttu SH, Camilleri M, Rees H et al. Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion. *Gastroenterology*. 1986;90:1121-1128.
93. Travis S, Danese S, Moro L et al. Induction of clinical and endoscopic remission with budesonide MMX in mild-to-moderately active ulcerative colitis: magnitude of response in two phase III studies. Poster P0310 at 20th UEGW congress, Amsterdam, The Netherlands, 20-24 October 2012.

Corticosteroide Del lat. cortex, '-icis 'cortezal' y esteroide. 1. m. Fisiol. corticoide. (RAE Real Academia Española)

04

Lista de **Abreviaturas**



5-ASA	Ácido 5-aminosalicílico
%PTF	Porcentaje del pico a través de la fluctuación
ACG	Colegio Americano de Gastroenterología
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología
EA	Evento Adverso
AUC	Área bajo la curva concentración-tiempo plasmático
AUC48	Área bajo la curva concentración-tiempo plasmático desde la administración hasta la última observación (48 horas)
AUC_∞	Área bajo la curva concentración-tiempo plasmático extrapolado al infinito
AUC_{ss}	Área bajo la curva concentración-tiempo plasmático durante la dosis seleccionada; intervalo en estado de reposo calculado con el método trapezoidal
IAC	Índice de actividad clínica
Cpromedio	Concentración media o promedio del medicamento en estado de reposo
EC	Enfermedad de Crohn
IC	Intervalo de confianza
CIR	Liberación ileal controlada
Cmax	Concentración plasmática máxima
CMH	Cochran Mantel-Haenszel
Cssmax	Concentración plasmática máxima en estado de reposo
Cssmin	Concentración plasmática mínima en estado de reposo
ECCO	Organización Europea de Colitis y Enfermedad de Crohn
IE	Índice endoscópico
GI	Gastrointestinal
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
mITT	Intención del tratamiento modificada
MMX	Matriz múltiple
MPC	Cortisol plasmático matutino
MRT	Tiempo de residencia medio
EAG	Evento adverso grave

DE	Desviación estándar
EAPT	Eventos adversos provocados por el tratamiento
Tútil	Vida útil de eliminación
Tdet	Tiempo para detectar la concentración del medicamento en el plasma
Tmax	Tiempo para alcanzar la concentración máxima plasmática
TNFa	Necrosis por tumor del factor - α
Tssmax	Tiempo en el que se alcanza C _{ssmax}
CU	Colitis ulcerativa
UCDAI	Índice de actividad de la enfermedad de colitis ulcerativa
OMG	Organización Mundial de Gastroenterología



Fecha de elaboración: Enero de 2016

Traducción: Octubre 2015

Revisión traducción: Octubre 2015



No. de Aviso: 163300202C0788
ID Almacén: CORMON2016