



CORAMENT[®]MMX[®]
budesonida

**MONOGRAFIA
DO PRODUTO**



RESUMO

CORAMENT^{®MMX} é uma nova formulação de budesonida oral de liberação modificada indicada para indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa (RCU) ativa, nas formas leve a moderada, nos casos em que o tratamento com ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) não é suficiente.¹⁻³ O valor clínico do CORAMENT^{®MMX} é baseado em seu perfil favorável de eficácia e de eventos adversos e no seu sistema de liberação colônica, que entrega a droga ativa a todo o cólon para o tratamento de pacientes com RCU leve a moderada.

CORAMENT^{®MMX} contém o princípio ativo budesonida, um glicocorticosteroide sintético com alta potência intrínseca (200 vezes a do cortisol e 15 vezes a da prednisolona⁴), mas com baixa biodisponibilidade sistêmica (10-15%) após a administração oral devido ao seu eficiente metabolismo hepático de primeira passagem (85%-90%).³

Outra formulação de budesonida via oral, Entocort[®] demonstrou ser tão eficaz quanto a prednisolona para a doença de Crohn, porém com menos efeitos colaterais.⁶⁻⁸ Esta formulação contém grânulos micronizados de budesonida que são revestidos e se dissolvem em pH > 5,5, liberando o princípio ativo no íleo distal e cólon direito. Esse perfil de distribuição fez com que fosse aprovada para tratamento de pacientes com doença de Crohn mas não para pacientes com RCU.^{4,9,10} Na RCU ativa, esta formulação oral de budesonida foi ligeiramente menos eficaz do que a prednisolona, mas observou-se a vantagem de não suprimir os níveis de cortisol plasmático.¹¹

O sistema de liberação colônica de CORAMENT^{®MMX} (multimatrix, tecnologia MMX[®]) permite a liberação do comprimido em pH ≥ 7, liberando a budesonida diretamente no trato gastrointestinal distal, que é o principal local de inflamação na RCU.^{12,13} Um estudo farmaco-cintilográfico demonstrou que > 95% da droga ativa é liberada no cólon, incluindo o sigmoide.¹⁴ Atualmente CORAMENT^{®MMX} é a única formulação de glicocorticosteroide oral que utiliza a tecnologia MMX[®], que pode distribuir a budesonida por todo o cólon para o tratamento de RCU.^{14,15}

Dois estudos pivotais, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de fase III atingiram o desfecho primário (remissão clínica e endoscópica combinada na semana 8) demonstrando a eficácia de CORAMENT^{®MMX} 9 mg versus placebo em pacientes com RCU ativa leve a moderada.^{15,16} A análise conjunta dos dados destes dois estudos mostrou que CORAMENT^{®MMX} atingiu taxas de remissão clínica e endoscópica combinadas 2,8 vezes maiores em comparação ao placebo (17,7% versus 6,2%; p = 0,0002). As melhoras clínica e endoscópica com CORAMENT^{®MMX} 9 mg foram superiores em relação ao placebo (37,5% vs. 28,6%; p = 0,0572 e 41,8% vs. 32,4%; p = 0,0410, respectivamente). Significativamente mais pacientes alcançaram a resolução completa dos sintomas (26,3% vs. 14,3%; p = 0,0015) com CORAMENT^{®MMX} 9 mg em comparação ao placebo.¹⁷

CORAMENT^{®MMX} tem um perfil geral de segurança positivo, semelhante ao placebo. Nos 2 estudos pivotais de fase III, CORAMENT^{®MMX} 9 mg foi bem tolerado e a frequência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs; incluindo potenciais efeitos relacionados aos glicocorticoides) e de eventos adversos graves (SAEs) não foi substancialmente diferente do grupo placebo.^{15,16}

CORAMENT^{®MMX}, com sua liberação direcionada de um glicocorticosteroide potente e por oferecer menor risco de efeitos adversos sistêmicos, é uma nova opção de tratamento para RCU ativa leve a moderada. CORAMENT^{®MMX} é indicado para indução da remissão em pacientes com RCU ativa leve a moderada, quando o tratamento com 5-ASA não é suficiente.¹⁻³

Índice

| | |
|--|-----------|
| RESUMO | 2 |
| 1 INTRODUÇÃO | 4 |
| 1.1. VISÃO GERAL DA RETOCOLITE ULCERATIVA | 4 |
| 1.2. ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA | 6 |
| 1.3. DIRETRIZES DE TRATAMENTO E DECLARAÇÕES DE CONSENSO | 7 |
| 2 JUSTIFICATIVA DO PRODUTO | 8 |
| 2.1. JUSTIFICATIVA PARA O DESENVOLVIMENTO | 8 |
| 2.2. MECANISMO DE AÇÃO DE CORAMENT ^{®MMX} | 9 |
| 3 DADOS CLÍNICOS | 14 |
| 3.1. PERSPECTIVA GERAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS | 14 |
| 3.2. DESENVOLVIMENTO CLÍNICO INICIAL (FASE II) | 15 |
| 3.3. DADOS CLÍNICOS PIVOTAIS (FASE III) | 18 |
| 3.4. DADOS DE ESTUDO DE EVIDÊNCIA DO MUNDO REAL | 32 |
| 4 INFORMAÇÕES DO PRODUTO | 36 |
| 4.1. NOME DO MEDICAMENTO | 36 |
| 4.2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA | 36 |
| 4.3. APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA | 36 |
| 4.4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS | 36 |
| 4.5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS | 41 |
| 4.6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS | 44 |
| 4.7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO | 45 |
| 4.8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO | 45 |
| 4.9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO | 45 |
| 4.10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO | 45 |
| 5 RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | 46 |
| 6 REFERÊNCIAS | 47 |
| LISTA DE ABREVIações | 50 |

1 INTRODUÇÃO

1.1. VISÃO GERAL DA RETOCOLITE ULCERATIVA

A doença inflamatória intestinal (DII) abrange um grupo de condições gastrointestinais (GI) idiopáticas, crônicas e inflamatórias. Os 2 principais tipos de DIIs são a **retocolite ulcerativa (RCU)** e a doença de Crohn (DC), que são caracterizadas por apresentações clínicas e patológicas por vezes semelhantes e distintas, como a magnitude e a extensão da resposta inflamatória.^{18,19}

A retocolite ulcerativa é uma condição inflamatória crônica, que causa inflamação da mucosa do cólon, afeta o reto e uma extensão variável do cólon em continuidade. É caracterizada por uma evolução recidivante e remitente.¹⁸

Na RCU a inflamação é geralmente limitada à mucosa, enquanto na DC há inflamação tipicamente transmural que pode se apresentar com formação de estenoses e fístulas.¹⁷ Ambas exibem um curso recidivante/remitente que, durante a doença ativa, leva a piora significativa na qualidade de vida e no bem-estar psicológico dos pacientes.²⁰

Em contraste com a DC, que pode envolver qualquer parte do trato GI, a RCU afeta caracteristicamente o reto e o cólon distal e, em alguns casos, todo o cólon. Em aproximadamente 10% dos casos de RCU o íleo terminal também é afetado.^{21, 22}

O sintoma clínico característico da RCU é diarreia com sangue acompanhada por sintomas de urgência retal e tenesmo.²³ Sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia ou febre são características da forma grave da doença.¹⁸

O **diagnóstico e a extensão da RCU** são avaliados por achados clínicos e endoscópicos, com a atividade da doença classificada como ativa (leve, moderada, grave) ou em remissão (Tabela 1) e a extensão da doença como proctite, colite esquerda e colite extensa (Tabela 2).¹⁸ Existem outras metodologias para a classificação da atividade da doença, como o Escore de Mayo, o índice de Sutherland e o *UC Disease Activity Index (UCDAI)*.^{24, 25}

A definição de remissão deve ser uma combinação de parâmetros clínicos e mucosa normal ou quiescente na avaliação endoscópica.¹⁸

Remissão pode ser definida como a resolução completa dos sintomas e a cicatrização da mucosa na avaliação endoscópica. Não existe uma definição totalmente validada de remissão; a melhor maneira de defini-la é uma combinação de parâmetros clínicos (frequência de evacuações ≤ 3 /dia sem sangramento) e mucosa normal ou quiescente na endoscopia.¹⁸ Sabe-se que pacientes com remissão clínica e endoscópica permanecem em remissão por mais tempo e apresentam menos complicações do que aqueles apenas com remissão clínica.²⁶ Deve-se notar que os estudos de fase III do CORAMENT^{®MMX} usaram uma definição rigorosa de remissão clínica e endoscópica combinada (consultar a Seção 3.3.1), enquanto alguns estudos com outras formulações de mesalazina ou budesonida utilizaram definições menos rigorosas (ou seja, uso apenas de remissão clínica ou método menos rigoroso para avaliação endoscópica).²⁷⁻³⁰

TABELA 1: Atividade da doença na Retocolite Ulcerativa (Diretriz ECCO 2017¹⁸ adaptada de Truelove e Witts³¹)

| | Leve | Moderada "entre leve e grave" | Grave |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|----------------|
| Fezes com sangue/dia | < 4 | 4 ou mais se | ≥ 6 e |
| Pulso | < 90 bpm | ≤ 90 bpm | > 90 bpm ou |
| Temperatura | < 37,5°C | ≤ 37,8 °C | > 37,8°C ou |
| Hemoglobina | > 11,5 g/dL | ≥ 10,5 g/dL | < 10,5 g/dL ou |
| Taxa de sedimentação de eritrócitos | < 20 mm/h | ≤ 30 mm/h | > 30 mm/h ou |
| Proteína C-reativa | Normal | ≤ 30 mg/L | > 30 mg/L |

TABELA 2: Extensão da Retocolite Ulcerativa (Diretriz ECCO 2017¹⁸ derivada de Silverberg et al³²)

| Distribuição | Descrição |
|-----------------|--|
| Proctite | Envolvimento limitado ao reto (ou seja, a extensão proximal da inflamação é distal à junção reto-sigmoide) |
| Colite esquerda | Envolvimento limitado à porção do cólon distal à flexura esplênica |
| Colite extensa | Envolvimento se estende proximal à flexura esplênica, incluindo a pancolite |

A etiologia precisa da RCU é desconhecida, mas as evidências atuais indicam que ela é causada por diversos fatores ambientais, imunológicos e genéticos. Destes, os fatores genéticos parecem ter o maior impacto por predispor os indivíduos ao desenvolvimento de RCU devido a anormalidades genéticas que desencadeiam a desregulação da resposta imune da mucosa, levando à inflamação do cólon.³³ Assim, o maior fator de risco para o desenvolvimento de DII é um histórico familiar positivo em parentes de primeiro grau, evidenciado por estudos em gêmeos idênticos.^{34,35} Com relação aos fatores ambientais para RCU, aqueles com maior risco de doença são indivíduos que vivem em países desenvolvidos; que residem em áreas urbanas; trabalham em escritório; e que têm histórico de tabagismo.^{36,37} Outros fatores, como infecções (por exemplo, perinatais, infantis, micobacterianas etc.) também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de DII.³⁸

A retocolite ulcerativa é uma forma muito comum de doença inflamatória intestinal ao redor do mundo.³⁸

RCU é uma forma de DII muito comum. O norte da Europa, o Reino Unido e a América do Norte são as regiões geográficas historicamente associadas à DII. No entanto, relatos de aumento da **incidência e prevalência** em outras áreas do mundo (por exemplo, sul da Europa, Ásia) destacam sua emergência como uma doença global.^{38,39} Em uma revisão de literatura de Molodecky et al³⁹, a maior incidência anual de RCU foi de 24,3 por 100.000 pessoas-ano na Europa, 19,2 por 100.000 pessoas-ano na América do Norte e 6,3 por 100.000 pessoas-ano na Ásia e no Oriente Médio. Em análises de tendência de tempo, 60% dos estudos de RCU mostraram um aumento de incidência estatisticamente significativo ($p < 0,05$).³⁹

O pico de idade de início da RCU é tipicamente entre 15 a 30 anos de idade, com uma incidência ligeiramente maior em caucasianos e aqueles de origem judaica asquenazes. No entanto, as diferenças raciais e étnicas previamente observadas na incidência parecem estar se dissipando.³⁸

A RCU a longo prazo aumenta o risco do paciente desenvolver outras doenças, como o câncer colorretal. Dados da Europa sugerem que o risco de câncer colorretal em pacientes com RCU é duas vezes maior do que na população em geral. No entanto, o risco absoluto é de apenas 1 - 2,5% em 20 anos de doença. Além disso, o risco de câncer extra-intestinal não aumenta significativamente.⁴⁰

A retocolite ulcerativa tem importante impacto na qualidade de vida.⁴¹

Uma vez que a RCU é uma doença que persiste por toda vida, ela pode impor desafios emocionais, sociais e econômicos significativos aos pacientes afetados e pacientes afetados que podem impactar nas decisões tomadas pelos profissionais de saúde.

A **qualidade de vida** dos pacientes é importante e precisará ser abordada, especificamente o papel do apoio social e econômico; prejuízo funcional na escola, no trabalho e/ou nas relações pessoais; impacto nos recursos financeiros e adequação da educação do paciente em relação à sua doença.⁴² Comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, são comuns em pacientes com DII e se tornam mais graves ao longo do tempo, principalmente nos pacientes com maior atividade da doença.^{43,44} Estas comorbidades contribuem para a má adesão à terapia farmacológica e poderão levar a resultados piores em termos de saúde e ao aumento dos custos médicos.⁴⁵⁻⁴⁷

A retocolite ulcerativa tem um fardo econômico significativo.⁴⁸

A RCU é uma doença com impacto significativo nos **custos diretos e indiretos** relacionados à utilização de assistência médica e perda de produtividade.^{48,49} Os custos médicos diretos anuais por pacientes estimados na Europa variaram de €8,949 a €10,395. Os custos diretos totais foram de €5.4-12.6 bilhões. Hospitalizações foram responsáveis por 41-55% dos custos médicos diretos.⁴⁸ Os custos indiretos são consideráveis e representam aproximadamente 54-68% dos custos totais com RCU na Europa.⁴⁸

Um estudo de coorte mostrou que o prognóstico dos pacientes com retocolite ulcerativa geralmente é bom durante os primeiros 10 anos de doença, pois quase metade (48%) dos pacientes estavam em remissão clínica durante os últimos 5 anos de acompanhamento. Remissão ou sintomas leves após a atividade inicial foram a evolução mais comum, enquanto sintomas crônicos contínuos foram raros. Apesar disso, uma grande proporção (83%) dos pacientes apresentou no mínimo uma recidiva durante os primeiros 10 anos.⁵⁰

1.2. ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA

Os objetivos terapêuticos primários na retocolite ulcerativa são: induzir e manter a remissão, cicatrizar a mucosa acometida, evitar intervenção cirúrgica, diminuir a probabilidade de câncer e melhorar a qualidade de vida.^{51, 2}

O tratamento da RCU depende de uma avaliação completa dos riscos e benefícios de diversos fatores: características do paciente, atividade da doença, sua extensão e o perfil do medicamento (ou seja, eficácia, eventos adversos (AEs), potenciais complicações).^{23,2} Os ajustes ao tratamento devem ser adaptados de acordo com a resposta terapêutica e a qualidade de vida de cada paciente.^{19,2}

A terapia farmacológica atual para RCU é baseada em **quatro classes principais de medicamento**: ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), glicocorticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e agentes biológicos (ou seja, infliximabe, adalimumabe etc.).^{19, 23, 52, 53}

Outros medicamentos com eficácia limitada para RCU são antibióticos, probióticos, antidiarreicos e suplementos nutricionais.^{19,52}

Nos últimos anos, vários agentes demonstraram eficácia significativa no tratamento de pacientes com RCU; estes incluem golimumabe, vedolizumabe, tofacitinibe e budesonida MMX[®].^{15,54-60}

Estima-se que 25-30% dos pacientes com RCU não se beneficiarão da terapia farmacológica devido a resposta insuficiente ou complicações relacionadas. Nesses casos, o tratamento cirúrgico pode ser considerado.²³

1.3. DIRETRIZES DE TRATAMENTO E DECLARAÇÕES DE CONSENSO

Diretrizes para a prática clínica sobre o manejo da RCU em adultos foram publicadas pelo American College of Gastroenterology (ACG) em 2019²³; American Gastroenterological Association (AGA) em 2019⁶¹; Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) em 2016¹⁹ e a Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) em 2017.^{18,2} Essas diretrizes fornecem evidências clínicas e recomendações farmacoterapêuticas para RCU. CORAMENT[®]MMX[®] (nome genérico: budesonida MMX[®]) demonstrou eficácia na RCU (consulte a Seção 3.3.1).

A diretriz de 2017 da ECCO afirma que os estudos de fase III concluídos com budesonida MMX[®] sugerem benefício significativo desta droga em relação ao placebo para a indução da remissão na RCU esquerda ativa leve a moderada.²

As formulações retais de budesonida, tais como espumas e enemas, poderiam ser utilizadas no tratamento de retocolite ulcerativa ativa limitada ao reto e cólon sigmóide. No entanto, não estão disponíveis para comercialização no Brasil.^{63,64,65}

2 JUSTIFICATIVA DO PRODUTO

2.1. JUSTIFICATIVA PARA O DESENVOLVIMENTO

Os glicocorticosteroides sistêmicos são usados para reduzir a inflamação colônica nos pacientes que não respondem a 5-ASA e são eficazes na indução da remissão e no tratamento de curto prazo da RCU ativa.^{16,2,66} As vantagens destes medicamentos são a possibilidade de administração por via oral, intravenosa, via tópica por enema, espuma ou supositórios e que o benefício pode ser observado em poucos dias.⁶⁷

Os glicocorticosteroides são um dos pilares no tratamento da DII. Administrados por via oral, tópica ou intravenosa, melhoram rápida e consistentemente a retocolite ulcerativa ativa.⁶⁷

Normalmente inicia-se a prednisona, ou equivalente, por via oral na dose de 40-60 mg/dia se o paciente não responder à terapia com 5-ASA. Glicocorticosteroides tópicos podem ser usados como terapia adjuvante em pacientes com envolvimento retal e doença mais distal. Enemas ou espuma de hidrocortisona podem controlar a doença ativa, embora não tenham função comprovada como terapia de manutenção.⁶⁸

Uma meta-análise de Ford et al⁶⁶ examinando a eficácia dos glicocorticosteroides orais mostrou que os glicocorticosteroides padrão foram superiores ao placebo para induzir a remissão da retocolite ulcerativa (risco relativo de não remissão: 0,65; intervalo de confiança (IC) 95% 0,45-0,93).

No entanto, os glicocorticosteroides orais convencionais estão associados a uma série de efeitos colaterais sistêmicos e dependência de esteroides.⁶⁹⁻⁷¹ Efeitos adversos (EAs) psicológicos e comportamentais são os mais frequentes, seguidos por eventos gastrointestinais (GI).⁷⁰

Os glicocorticosteroides orais sistêmicos são frequentemente associados a efeitos adversos e, às vezes, à dependência de esteroides.⁶⁹⁻⁷¹

Os notórios e frequentes EAs associados ao uso de glicocorticosteroides orais convencionais levaram ao desenvolvimento de um novo grupo de medicamentos com eficácia equivalente e mais seguros. A budesonida é um glicocorticoide com alto efeito local anti-inflamatório. Embora o produto seja administrado por via oral, é classificado como glicocorticoide que age localmente. A budesonida sofre um alto grau de metabolismo hepático de primeira passagem, reduzindo sua biodisponibilidade sistêmica, e possui uma afinidade 15 vezes maior para o receptor de glicocorticoide do que a prednisolona.^{72,73} Como resultado, a budesonida está associada a menores taxas de efeitos colaterais sistêmicos relacionados ao uso de glicocorticoides quando comparada aos glicocorticosteroides convencionais.^{8,74} A budesonida também demonstrou ser melhor em preservar a função adrenal em comparação aos glicocorticosteroides orais convencionais.^{75,76}

As formulações orais atuais de budesonida incluem (1) Entocort[®], uma formulação de liberação ileal controlada (do inglês CIR) que inclui mecanismos relacionados ao fármaco, que dependem tanto do pH quanto do tempo, e (2) Budenofalk[®] (não disponível no Brasil), uma formulação de liberação dependente do pH.^{9,77,78} Estes medicamentos orais não são licenciados para uso na RCU no Brasil.

O Entocort[®] demonstrou ser tão eficaz quanto a prednisolona para a doença de Crohn, mas com menos efeitos adversos e sem supressão dos níveis de cortisol plasmático.⁶⁻⁸ O Entocort[®] também demonstrou resultados gerais para o tratamento na RCU ativa que se aproximam da prednisolona.¹¹ Esta formulação contém grânulos micronizados de

budesonida que são revestidos e se dissolvem em pH > 5,5, liberando o princípio ativo no íleo distal e na região do cólon direito. Por isso, foi aprovado para doença de Crohn mas apresenta eficácia limitada para RCU.^{4,9}

O **Budenofalk®** libera budesonida em pH > 6,4 e demonstrou ser eficaz para o tratamento da doença de Crohn que afeta o íleo e/ou o cólon ascendente.⁶² Em um estudo com pacientes com RCU, o Budenofalk® falhou em demonstrar não inferioridade em relação ao 5-ASA, no entanto, ambos os tratamentos mostraram tolerabilidade semelhante.²⁷ Dados adicionais em ambientes controlados randomizados são necessários para investigar a eficácia do Budenofalk® em pacientes de RCU.⁷⁹

As formulações orais de budesonida (**Entocort®** e **Budenofalk®**) não estão licenciadas para uso em retocolite ulcerativa no Brasil.

2.2. MECANISMO DE AÇÃO DE CORAMENT®MMX®

CORAMENT®MMX® é uma nova formulação oral de liberação colônica de budesonida para indução da remissão em pacientes com RCU leve a moderada ativa em que o tratamento com 5-ASA não é suficiente.¹⁻³

BUDESONIDA

CORAMENT®MMX® contém o princípio ativo budesonida, um glicocorticosteroide sintético com alta potência intrínseca (aproximadamente 200 vezes a do cortisol e 15 vezes a da prednisolona⁴), mas com baixa biodisponibilidade sistêmica (10-15%) após a administração oral devido ao seu elevado metabolismo hepático de primeira passagem.⁵

CORAMENT®MMX® contém budesonida, um glicocorticosteroide de ação tópica com baixa biodisponibilidade sistêmica e potente efeito anti-inflamatório tópico.⁷⁷

SISTEMA DE LIBERAÇÃO COLÔNICA

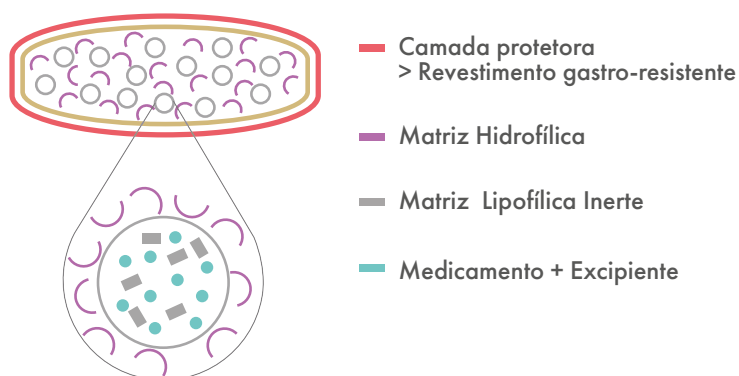
O sistema de liberação colônica do CORAMENT®MMX® é projetado para distribuir a budesonida ao longo de todo o cólon. Este sistema de liberação colônica é caracterizado por sua estrutura multimatriz (MMX®; Figura 1).¹³

O núcleo do comprimido é revestido com um filme gastro-resistente para proteger da dissolução no suco gástrico, o que retarda a liberação da budesonida até que seja exposta a um pH > 7 (isto é, normalmente quando o comprimido atinge o íleo terminal). Após a desintegração do revestimento, a matriz central forma um hidrogel que oferece uma liberação modificada da budesonida de uma maneira tempo-dependente.⁸⁰ Devido a isso, a formulação MMX® permite a distribuição direcionada do medicamento a toda extensão do cólon (Figura 2).¹⁴

Este sistema formado por filme gastro-resistente e liberação do ativo da matriz em hidrogel direcionada no cólon é o que caracteriza a liberação modificada.

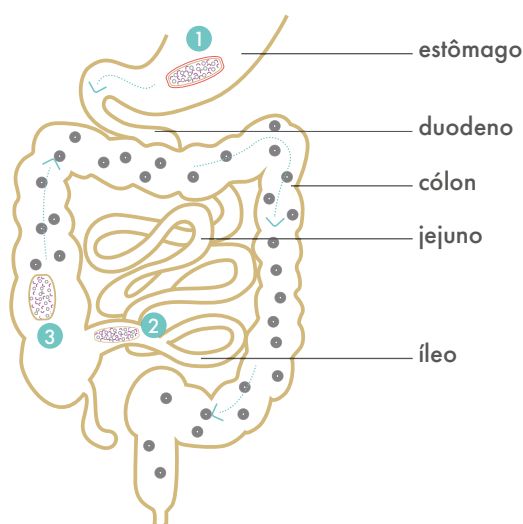
O sistema de liberação colônica de CORAMENT®MMX® é projetado para que ocorra a ação tópica da budesonida em toda a extensão do cólon.¹⁴

FIGURA 1: Estrutura de uma formulação MMX® (adaptado de Fiorino et al 2010¹³)



O princípio ativo (budesonida) está incorporado em uma matriz lipofílica inerte cercada por polímeros de matriz hidrofílica. Esta é coberta por um revestimento gastro-resistente que se dissolve nos fluidos intestinais com $\text{pH} > 7$.

FIGURA 2: Distribuição do medicamento no íleo e em todo o cólon (adaptado de Fiorino et al 2010¹³)



1. A camada gastro-protetora protege a forma farmacêutica do ambiente ácido do estômago. Quando a forma farmacêutica passa pelo trato GI, o pH do duodeno é muito baixo para promover a hidrólise dos copolímeros acrílicos.
2. Na parte inferior do intestino delgado, a camada protetora é eliminada.
3. O fluido intestinal entra em contato com os polímeros da matriz hidrofílica. Devido ao relaxamento das cadeias dos polímeros, o comprimido começa a aumentar seu volume até que uma matriz de gel viscosa seja formada, que inclui as pequenas matrizes lipofílicas inertes. À medida que a matriz de gel se dissolve, a budesonida é gradualmente liberada das matrizes lipofílicas internas, de forma controlada.

A distribuição de terapias atuais de budesonida com ação local em comparação ao sistema de liberação colônica de CORAMENT[®]MMX[®] está na Figura 3.

FIGURA 3: Comparação do local de ação das terapias orais de liberação local com budesonida, enemas e a budesonida MMX[®].

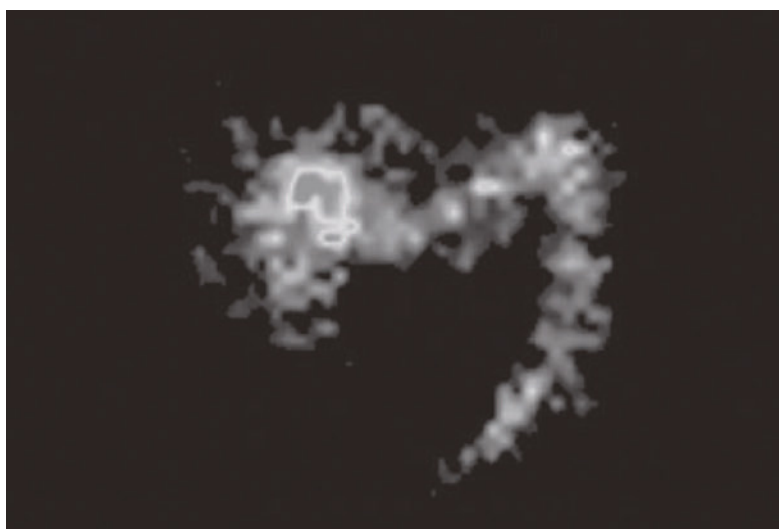


1. As formulações orais atuais de budesonida (Entocort[®]¹⁰ e Budenofalk[®]^{9,62}) são indicadas para o tratamento de DC, mas não para RCU. No entanto, um estudo em pacientes com RCU demonstrou que Entocort[®] obteve efeito semelhante ao da prednisolona na maior parte do cólon¹¹, e outro pequeno estudo demonstrou concentrações adequadas de budesonida com Budenofalk[®] nas regiões do sigmoide ou reto⁷⁹, mas são necessários estudos randomizados e controlados para melhor investigar este efeito.
2. Supositórios são úteis para o tratamento de proctite, enquanto enemas e espumas são úteis para doenças mais extensas do cólon esquerdo.⁶⁷
3. O sistema de liberação colônica do CORAMENT[®]MMX[®] atinge todo o cólon. É a primeira formulação tópica de glicocorticosteroide administrada por via oral indicada para pacientes com RCU leve a moderada.¹

FARMACODINÂMICA

Um estudo farmacocinético de dose única demonstrou que o sistema de liberação colônica de CORAMENT[®]MMX[®] é adequado para atingir todo o cólon. A budesonida MMX[®] foi detectada por imagem cintilográfica no cólon ascendente entre 4 e > 24 horas após a administração (Figura 4). A absorção relativa média foi de $95,9 \pm 4,2\%$, indicando que durante o período de estudo a absorção da budesonida ocorreu em todo o cólon, incluindo a região sigmoide.¹⁴

FIGURA 4: Imagem cintilográfica 7 horas após a administração de 9 mg de CORAMENT[®]MMX[®] (Brunner et al¹⁴)



FARMACOCINÉTICA

Os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos no estado de equilíbrio após 7 dias de tratamento diário com comprimidos de CORAMENT[®]MMX[®] 9 mg estão resumidos na Tabela 3.

As taxas para a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática-tempo e concentração plasmática máxima (C_{max}), ou seja, AUC_{ss} / AUC_{∞} e C_{ssmax} / C_{max} , foram de $0,82 \pm 0,47$ (IC 90%: 47,88–103,44%) e $0,87 \pm 0,51$ (IC 90%: 46,58–97,71%), indicando falta de acúmulo do medicamento após o período de tratamento de 1 semana.¹²

TABELA 3: Farmacocinética plasmática da budesonida MMX[®] 9 mg no estado de equilíbrio (Brunner et al¹⁴)

| n = 12 | Média (± DP) | Máx | Mín | CV% |
|-------------|-----------------|--------|--------|------|
| C_{ssmin} | 109,9 (75,3) | 269,4 | 0 | 68,5 |
| C_{ssmax} | 891,3 (294,1) | 1433,5 | 158 | 44,2 |
| T_{ssmax} | 11 (4,9) | 16 | 0 | 44,9 |
| $C_{média}$ | 387,3 (153,9) | 607,8 | 82,4 | 39,7 |
| AUC_{ss} | 9295,2 (3694,2) | 14588 | 1978,5 | 39,7 |
| %PTF | 205,9 (83,9) | 412,5 | 128,5 | 40,7 |

Legenda: C_{ssmin} , concentração plasmática mínima no estado de equilíbrio; C_{ssmax} , concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio; T_{ssmax} , tempo em que C_{ssmax} é alcançado; $C_{média}$, concentração média do fármaco em estado de equilíbrio; AUC_{ss} , área sob a curva de concentração plasmática-tempo durante a dosagem selecionada; intervalo no estado de equilíbrio calculado com método trapezoidal; %PTF, porcentagem de flutuação de pico.

A taxa de absorção e a extensão da absorção diminuíram e as concentrações máximas foram atrasadas quando houve ingestão de alimentos versus jejum. Os alimentos diminuíram significativamente a C_{max} e a AUC_{48} ($p = 0,028$ e $p = 0,008$, respectivamente). Os valores do IC 90% para a proporção percentual dos valores da média geométrica da população entre condições de alimentação e jejum foram 68–134% para C_{max} e 67–131% para AUC_{48} .¹⁴

A administração concomitante de comprimidos de CORAMENT[®]MMX[®] com alimentos não teve efeito clinicamente relevante na absorção.¹

O tempo médio de residência (MRT) e o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) aumentaram 12–29% após uma refeição, em comparação com o jejum, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,248$; Tabela 4).¹⁴

TABELA 4: Farmacocinética plasmática da budesonida MMX[®] 9 mg sob condições de jejum e alimentação (Brunner et al¹⁴)

| Média (± DP), n = 12 | Jejum | Após alimento |
|--------------------------|-----------------|----------------|
| C_{max} (pg/mL) | 1428,7 (1013,5) | 1039,9 (601,4) |
| T_{lag} (h) | 7,4 (4,2) | 9,8 (3,6) |
| T_{max} (h) | 16,0 (3,4) | 20,7 (8,7) |
| AUC_{48} (pg/h.mL) | 14814 (11254) | 13486 (9369) |
| AUC_{∞} (pg/h.mL) | 15503 (11340) | 12512 (7569) * |
| T_{melade} (h) | 5,4 (2,0) | 5,6 (2,9) * |
| MRT (h) | 19,9 (4,6) | 22,3 (6,0) * |

* Desvio médio e padrão (DP) de 10 indivíduos

Legenda: C_{max} , concentração plasmática máxima; T_{leg} , tempo para detectar a concentração do fármaco no plasma; T_{max} , tempo para atingir C_{max} ; AUC_{0-48h} , área sob a curva de concentração desde a administração até a última observação; tempo de concentração T (48 h); AUC_{∞} , área sob a curva de concentração plasmática-tempo extrapolada ao infinito; T_{metade} , meia-vida de eliminação; MRT, tempo médio de residência.

Após a administração oral, o T_{max} médio (intervalo) para os comprimidos de CORAMENT^{®MMX} 9 mg e Entocort[®] 9 mg (budesonida CIR 3 x 3 mg) foi de 15 horas (6-24 horas) e 5 horas (4 - 6 horas), respectivamente. O pico atrasado do CORAMENT^{®MMX} em comparação com Entocort[®] indica que a liberação do comprimido CORAMENT^{®MMX} ocorre mais distalmente no trato GI. CORAMENT^{®MMX} não exibiu bioequivalência com Entocort[®] na mesma dose usando critérios regulatórios convencionais (IC 90%: 80-125%) para equivalência.⁸¹

O tratamento com glicocorticosteroides sistemicamente ativos está associado à supressão das concentrações de cortisol endógeno e ao comprometimento da função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Nos 2 estudos pivotais de fase III e na sua análise agrupada, o efeito sobre o cortisol plasmático matinal (MPC) do CORAMENT^{®MMX} e do Entocort[®] é semelhante ao que observamos após o uso de glicocorticoides orais, o que era esperado. No entanto, a diminuição observada no MPC não pareceu traduzir-se em aumento nos efeitos clínicos relacionados aos glicocorticoides (consulte a Seção 3.3.2).¹⁴⁻¹⁶

A baixa adesão dos pacientes ao tratamento pode ser um problema na RCU, sendo a quantidade de comprimidos e a frequência das doses os principais influenciadores negativos da adesão.^{51,82,83} A conveniência da dosagem diária de CORAMENT^{®MMX} pode, portanto, melhorar a adesão ao tratamento.¹⁴⁻¹⁶

CONCLUINDO, os comprimidos de CORAMENT^{®MMX} de 9 mg representam a primeira formulação de glicocorticoesteroide tópico administrado por via oral destinada especificamente a atingir todo o cólon para o tratamento de pacientes com RCU ativa leve a moderada. CORAMENT^{®MMX} é administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos, o que o torna conveniente para o paciente (Figura 5).

FIGURA 5: Mecanismo de ação e benefícios do CORAMENT^{®MMX}

**ADMINISTRAÇÃO VIA ORAL
UMA DOSE DIÁRIA**

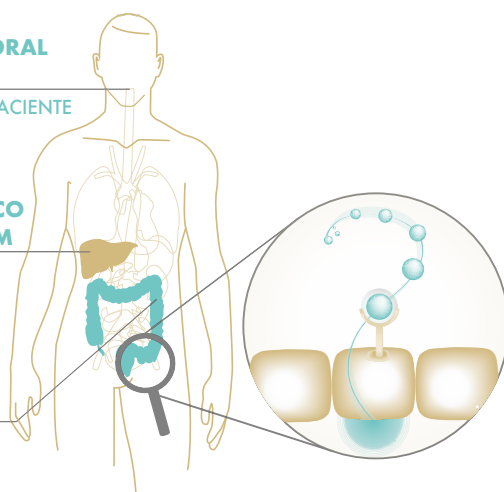
CONVENIÊNCIA PARA O PACIENTE

**METABOLISMO HEPÁTICO
DE PRIMEIRA PASSAGEM**

BAIXA EXPOSIÇÃO
SISTÊMICA

**SISTEMA DE
LIBERAÇÃO COLÔNICA**

Liberação direcionada para
efeito tópico no local
da inflamação
= ATIVIDADE TÓPICA



**POTENTE ATIVIDADE
ANTI-INFLAMATÓRIA**

ALTA AFINIDADE DO RECEPTOR
GLICOCORTICOIDE
Afinidade do receptor 200x versus
hidrocortisona, afinidade do receptor
15x versus prednisolona

3 DADOS CLÍNICOS

3.1. PERSPECTIVA GERAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS

O programa de fase II incluiu 2 pequenos estudos de eficácia em pacientes com RCU ativa. O estudo CB-01-02/05 foi um estudo piloto para determinar a dose avaliando CORAMENT^{®MMX} nas dosagens de 3 ou 9 mg. O outro estudo (CR0-03-53) avaliou CORAMENT^{®MMX} 9 mg versus placebo por um período de 8 semanas (consulte a Seção 3.2.1 para obter maiores informações).

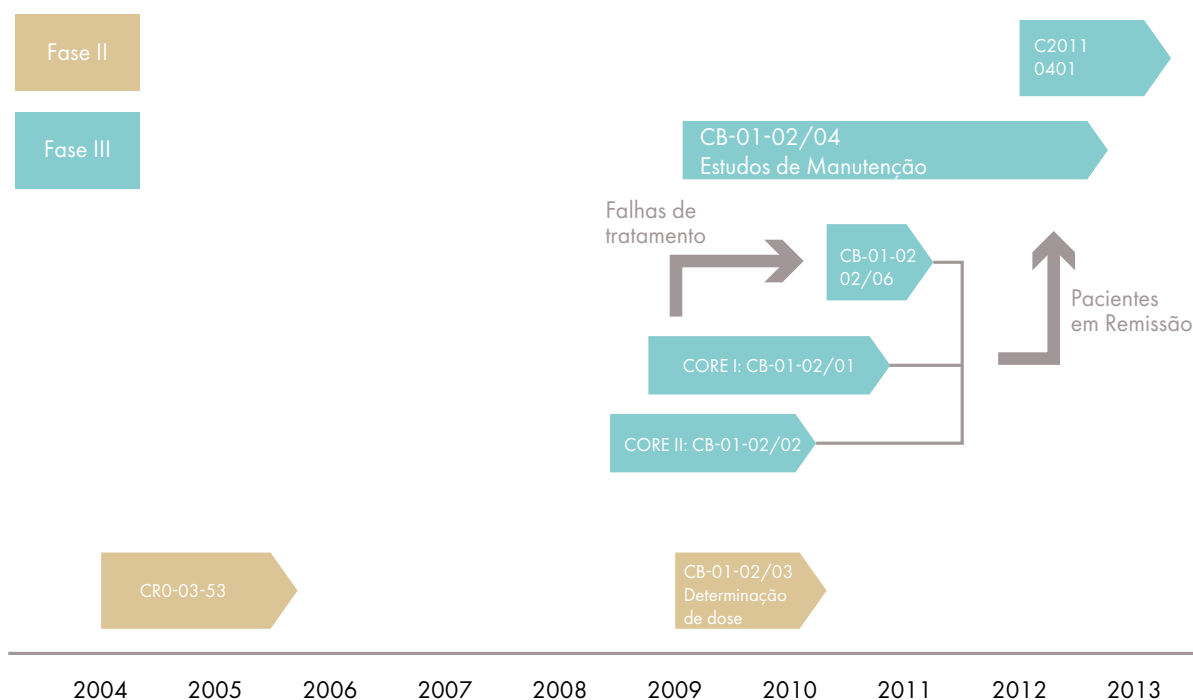
Os estudos CORE de fase III (CORE: Liberação Colônica) avaliaram a eficácia e segurança do CORAMENT^{®MMX} 6 mg e 9 mg no tratamento da RCU leve a moderada. O CORE II foi conduzido na Europa, Rússia, Israel e Austrália (consulte a Seção 3.3.1.1), e o CORE I na América do Norte e Índia (consulte a Seção 3.3.1.2). Exceto pela escolha do grupo de controle ativo (Entocort[®] no CORE II; Asacol[®] no CORE I), os estudos CORE tiveram o desenho idêntico.

Os pacientes do CORE I que não estavam em remissão ao final do período de tratamento de 8 semanas tiveram a opção de serem incluídos em um estudo de extensão (CB-01-02/06) no qual receberam CORAMENT^{®MMX} 9 mg por mais 8 semanas (independentemente de seu tratamento anterior no CORE I)(figura 6).⁸⁴

Os pacientes que conseguiram remissão nos estudos CORE ou alcançaram subsequentemente a remissão na extensão do CORE I poderiam ser incluídos em um estudo de manutenção de 12 meses (CB-01-02/04) para avaliar a segurança a longo prazo e a eficácia do budesonida MMX[®] 6 mg na prevenção de recorrência (figura 6).⁸⁵⁻⁸⁷

Um ensaio clínico de fase IIIb (C2011-0401) avaliou a eficácia e a segurança do CORAMENT^{®MMX} 9 mg como terapia complementar em pacientes em uso de 5-ASA com RCU ativa leve a moderada não adequadamente controlada.⁸⁸

FIGURA 6: Programa Fase II-III



3.2. DESENVOLVIMENTO CLÍNICO INICIAL (FASE II)

3.2.1. ESTUDO CR0-03-53⁶¹

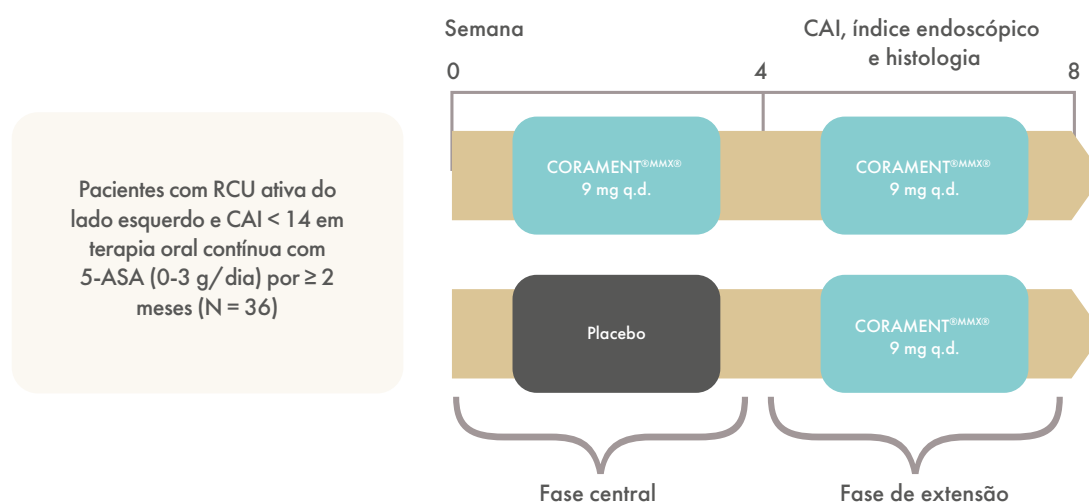
3.2.1.1. CONTEXTO DO ESTUDO

Este foi um estudo piloto de fase II, multicêntrico, desenhado com 2 períodos de tratamento conduzidos entre abril de 2004 e agosto de 2005 na França, Áustria, Bélgica e Hungria. A eficácia e a segurança dos comprimidos de CORAMENT[®]MMX[®] 9 mg foram avaliadas em pacientes que estavam sofrendo de RCU ativa do lado esquerdo com índice de atividade clínica (CAI) < 14.⁶¹

O primeiro período consistiu no tratamento por 4 semanas, o estudo foi randomizado, duplo-cego e placebo-controlado; os pacientes sem melhora, ou com piora da doença, poderiam ser realocados para o tratamento aberto já na semana 2. O segundo período foi um período de extensão aberto com duração de 4 semanas no qual todos os pacientes receberam o tratamento ativo (Figura 7).

Os pacientes eram homens e mulheres com diagnóstico de RCU ativa do lado esquerdo (até a flexura esplênica) com um CAI < 14 (excluindo doença grave) em tratamento contínuo com formulações orais de 5-ASA com doses variando entre 0 e 3 g/dia por pelo menos 2 meses antes do início do estudo. Os critérios de exclusão incluíram proctite distal (<15 cm acima da borda anal a partir da linha pectínea), RCU esquerda grave (CAI > 14), colite extensa proximal à flexura esplênica e infecções como causa de recidiva. Pacientes que utilizaram glicocorticosteroides orais ou tópicos nas 4 semanas anteriores, gestantes e pacientes com doenças graves concomitantes também foram excluídos.

FIGURA 7: Desenho do Estudo de Fase II CR0-03-53



O **desfecho primário** foi o número de pacientes que alcançaram remissão clínica (CAI ≤ 4) ou redução de CAI em pelo menos 50% em relação aos parâmetros basais (Tabela 5) após 4 semanas de tratamento com o CORAMENT[®]MMX[®] 9 mg ou placebo.

TABELA 5: Índice de Atividade Clínica (Rachmilewitz⁸⁹)

| Parâmetros | Gravidade | Pontuação |
|---|--|-----------|
| Nº semanal de evacuações | <18 | 0 |
| | 18-35 | 1 |
| | 36-60 | 2 |
| | >60 | 3 |
| Sangue nas fezes (com base na média semanal) | Nenhum | 0 |
| | Pouco | 2 |
| | Muito | 4 |
| Avaliação global dos investigadores relativa aos sintomas | Boa | 0 |
| | Média | 1 |
| | Ruim | 2 |
| | Muito Ruim | 3 |
| Dor abdominal/cólicas | Nenhum | 0 |
| | Leve | 1 |
| | Moderada | 2 |
| | Grave | 3 |
| Temperatura devido à colite | 37-38°C | 0 |
| | >38°C | 3 |
| Manifestações extraintestinais | Irite | 3 |
| | Eritema nodoso | 3 |
| | Artrite | 3 |
| Resultados laboratoriais | Taxa de sedimentação > 50 mm na primeira hora | 1 |
| | Taxa de sedimentação > 100 mm na primeira hora | 2 |
| | Hemoglobina < 100 g/L | 4 |

Os desfechos secundários foram a redução em pelo menos 70% do CAI ou remissão clínica após 8 semanas (após 6 semanas no caso de pacientes que foram realocados para o tratamento aberto devido ao agravamento da doença durante as primeiras 2 semanas) e a eficácia, que foi avaliada através do índice endoscópico (IE) e de avaliações histológicas.

A segurança/tolerabilidade, incluindo cortisol matinal e o teste do hormônio adrenocorticotrópico, também foram avaliados.

3.2.1.2. RESULTADOS DO ESTUDO

Cinquenta e seis pacientes foram avaliados e 36 foram incluídos no estudo e randomizados para serem distribuídos em um dos 2 grupos de tratamento.

Após 4 semanas de tratamento com CORAMENT^{®MMX} 9 mg, 47,1% alcançaram o desfecho primário com redução de CAI de pelo menos 50% (demonstrando remissão dos sintomas) versus 33,3% no grupo placebo (Tabela 6).

TABELA 6: Desfecho Primário: redução de CAI da Linha basal na semana 4 (Estudo CR0-03-53)

| Parâmetro, n (%) | CORAMENT ^{®MMX} 9 mg ^a n = 17 | Placebo ^b n = 15 | Total n = 32 |
|---|--|--------------------------------|-----------------|
| Remissão: ≥ 50% diminuição no CAI ou CAI ≤ 4 | 8 (47,05) | 5 (33,33) | 13 (40,63) |
| Sem alterações ou pior | 1 (5,88) | 5(33,33) | 6 (18,75) |
| Alteração no CAI em 4 semanas vs. parâmetro basal | -3.412 | -1.800 | ND |
| Valor p (alteração no CAI em 4 semanas vs. parâmetro basal) | < 0,0001 | 0,0923 | ND |

ND = indeterminado

^aGrupo A = 8 semanas uma vez ao dia CORAMENT^{®MMX} 9 mg

^bGrupo B = 4 semanas de placebo seguido por 4 semanas de tratamento com CORAMENT^{®MMX} 9 mg uma vez ao dia

Houve redução estatisticamente significativa nas pontuações CAI ($p < 0,0001$) e IE ($p = 0,0129$) em relação aos parâmetros basais após 4 e 8 semanas de tratamento com CORAMENT^{®MMX} 9 mg (Tabela 7). A diferença entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa, talvez devido a amostra ser pequena, visto que o tamanho planejado da amostra era de 40 indivíduos.

TABELA 7: Desfechos Secundários (Estudo CR0-03-53)

| | Parâmetro | Linha Basal | 4 semanas | 8 semanas |
|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|--------------|
| Média do Grupo A (±DP) (n = 17) | CAI | 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) |
| | Cura histológica | 1,82 (0,53) | 1,69 (0,70) | 1,2 (0,79) |
| Média do Grupo B (±DP) (n = 15) | CAI | 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) |
| | Cura histológica | 1,67 (1,05) | 1,8 (0,77) | 1,33 (1) |

Grupo A = 8 semanas uma vez ao dia CORAMENT^{®MMX} 9 mg

Grupo B = 4 semanas de placebo seguidas por 4 semanas de tratamento com CORAMENT^{®MMX} 9 mg uma vez ao dia

*O valor é significativamente diferente ($p < 0,05$) da linha basal

O índice endoscópico diminuiu notavelmente durante o período 2, indicando melhora adicional da mucosa intestinal no grupo de indivíduos tratados com CORAMENT^{®MMX} 9 mg por 8 semanas consecutivas ($p = 0,0391$ vs. Linha Basal e $p = 0,0156$ vs. final do período 1). O grau de cura histológica diminuiu por 8 semanas consecutivas ou nas últimas 4 semanas apenas com CORAMENT^{®MMX} 9 mg.

Os EAs mais frequentes durante o tratamento com CORAMENT^{®MMX} foram cefaleia (11,9%), seguida de dor abdominal (8,5%), resfriado comum (6,8%), diarreia, gripe e flatulência (5,1%).

3.2.1.3. CONCLUSÕES

Os resultados do estudo indicaram que CORAMENT^{®MMX} 9 mg foi capaz de induzir remissão ou melhora clínica substancial em pacientes com RCU ativa moderada do lado esquerdo, quando administrado na dose diária de 9 mg, por pelo menos 4 semanas.

Não foram observados problemas de segurança inesperados na população de pacientes.

3.3. DADOS CLÍNICOS PIVOTAIS (FASE III)

3.3.1. EFICÁCIA

Uma característica notável de ambos os estudos de Fase III foi o nível elevado de exigência para a avaliação da eficácia do tratamento, baseada em critérios rigorosos que definiram (1) a elegibilidade para o estudo (critérios de inclusão), (2) inclusão nas análises de eficácia (intenção de tratar modificada, mITT, população) e, além disso, (3) a definição rigorosa de remissão clínica e endoscópica (desfecho primário) (Tabela 8):^{15,16}

- **Critérios de inclusão:** pacientes adultos (18-75 anos) com RCU ativa, leve a moderada por pelo menos 6 meses, com pontuação no escore UCDAI de 4-10 pontos (Tabela 9). Ao contrário de outros estudos, os pacientes nos quais o tratamento anterior havia falhado não foram excluídos, tornando o sucesso do tratamento um objetivo mais difícil de alcançar.¹⁶
- **População mITT:** para serem incluídos na análise de eficácia, os pacientes também deveriam ter inicialmente evidência histológica de RCU ativa identificada por meio de biópsia da mucosa do cólon para ter confirmação adicional da atividade da doença. Os investigadores foram instruídos a obter 3 biópsias das áreas mais gravemente afetadas após o exame de cada segmento da mucosa do cólon. Medicamentos concomitantes para RCU não eram permitidos.
- **Desfecho primário:** remissão clínica e endoscópica na Semana 8 definida como pontuação UCDAI ≤ 1 , com subescores zero para sangramento retal e frequência de evacuações, ausência de friabilidade da mucosa na colonoscopia e redução ≥ 1 ponto do escore basal na pontuação IE. Esta definição rigorosa, considerada a mais adequada de acordo com uma revisão proposta por um grupo internacional de especialistas⁹⁰, foi escolhida em parte para minimizar a resposta ao placebo, mas também para que fosse alcançado um desfecho clinicamente relevante. Os pacientes podem detectar um benefício notável decorrente do tratamento quando seus sintomas, como sangramento retal e a frequência de evacuações aumentada, são aliviados. Além disso, a melhora endoscópica, particularmente a cicatrização da mucosa, pode ser um indicador importante de resultados de longo prazo, como a probabilidade de colectomia no ano seguinte.⁹¹

TABELA 8: Estudos de fase III de CORAMENT^{®MMX}: critérios estritos para inclusão e população para análise de eficácia e definição rigorosa de remissão

| Critério de Inclusão | População para análise de eficácia (mITT) | Desfecho de Eficácia Primária |
|--|--|--|
| Pacientes adultos (18-75 anos) RCU durante, pelo menos, 6 meses Doença ativa leve ou moderada (UCDAI 4-10) | Histologia anormal em pelo menos uma das 3 biópsias de lesões colônicas Sem uso de imunossupressores ou agentes biológicos nas últimas 4 a 13 semanas | Frequência de evacuações normal Ausência de sangramento Presença de mucosa normal sem friabilidade Melhora endoscópica confirmada por colonoscopia completa |

TABELA 9: Índice de atividade da doença na retocolite ulcerativa (Sutherland⁹²)

| Parâmetros | Gravidade | Pontuação |
|--|-----------------------------------|-----------|
| Frequência de evacuações - registrada nos diários do paciente (refere-se ao número habitual de evacuações diárias do paciente) | Normal | 0 |
| | 1-2 a mais que o normal | 1 |
| | 3-4 a mais que o normal | 2 |
| | > 4 a mais que o normal | 3 |
| Sangramento retal - registrado nos diários do paciente (sangramento mais grave do dia) | Nenhum | 0 |
| | Rastros de sangue | 1 |
| | Sangue evidente | 2 |
| | Sangue em sua maioria | 3 |
| Aspecto da mucosa | Normal | 0 |
| | Friabilidade leve | 1 |
| | Friabilidade moderada | 2 |
| | Exsudação, sangramento espontâneo | 3 |
| Classificação da atividade da doença feita pelo médico | Normal | 0 |
| | Doença leve | 1 |
| | Doença moderada | 2 |
| | Doença grave | 3 |

OBSERVAÇÃO: UCDAI é um índice para avaliar a resposta ao tratamento.⁹² Os critérios de pontuação incluem frequência de evacuações, sangramento retal, aparência endoscópica da mucosa e avaliação feita pelo médico em relação à atividade da doença. Cada critério varia entre 0, que representa ausência de anormalidade, e 3, representando o mais grave, para uma pontuação máxima de 12.

3.3.1.1. ESTUDO CORE II (CB-01-02/02)¹⁶

3.3.1.1.1. CONTEXTO DO ESTUDO CORE II

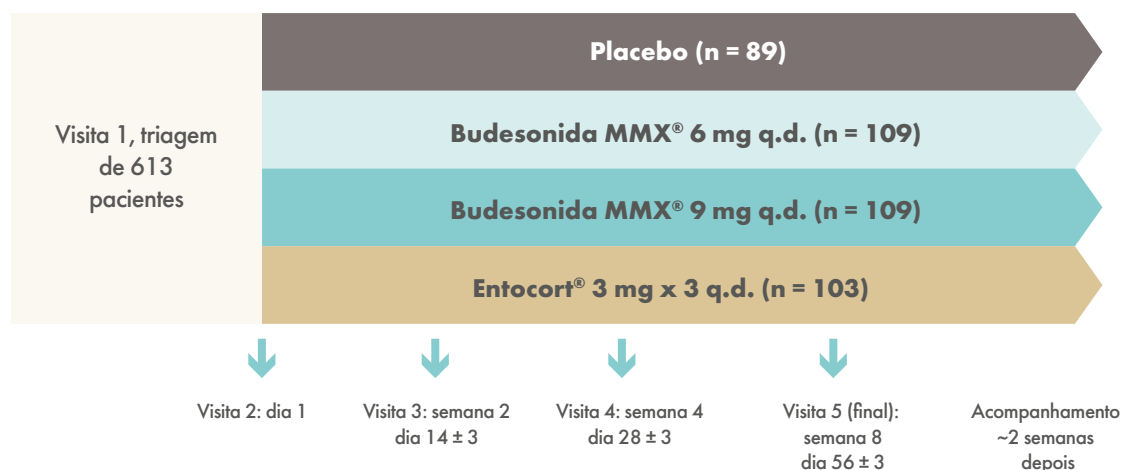
Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo (“double-dummy”), com grupos paralelos, com duração de 8 semanas, conduzido em 69 centros entre julho de 2008 e fevereiro de 2010 em 15 países da Europa, Rússia, Israel e Austrália para avaliar a **eficácia da budesonida MMX® para a indução de remissão em pacientes com RCU ativa leve a moderada.**¹⁶

O estudo foi realizado em 613 pacientes adultos com até 75 anos de idade, com RCU ativa leve a moderada, por pelo menos 6 meses, com escore UCDAI de 4-10 pontos (Tabela 9).

Os pacientes foram excluídos do estudo nas seguintes situações: uso de esteroides orais ou retais nas 4 semanas anteriores a triagem; uso de agentes imunossupressores em até 8 semanas da triagem; uso de agentes anti-fator de necrose tumoral-(TNF) (infiximabe, adalimumabe) em até 3 meses após a triagem; ou participação em estudos terapêuticos experimentais nos últimos 3 meses. Os pacientes também foram excluídos nos seguintes casos: diagnóstico de RCU grave (UCDAI >10 pontos); evidência ou histórico de megacólon tóxico; doença limitada ao reto (proctite estendendo-se da borda anal até 15 cm); presença de colite infecciosa; presença de anemia grave, leucopenia ou granulocitopenia; gravidez confirmada, presumida ou esperada ou mulheres que estão amamentando; evidência de doença ou insuficiência hepática ou renal; presença de doenças graves em outros órgãos e sistemas; complicações locais ou sistêmicas ou outros estados patológicos que requeiram terapia com corticosteroides e/ou agentes imunossupressores; diabetes tipo 1; glaucoma; ou infecção conhecida por hepatite B ou C ou pelo vírus da imunodeficiência humana.

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos para receber uma das 4 intervenções: placebo, budesonida MMX® 9 mg uma vez ao dia, budesonida MMX® 6 mg uma vez ao dia ou Entocort® 9 mg/dia (administrado como cápsulas de 3 mg 3 vezes ao dia) por 8 semanas (Figura 8).

FIGURA 8: Desenho do Estudo Core II



O **desfecho primário** foi a remissão clínica e endoscópica na Semana 8, definida como pontuação UCDAI ≤ 1 , com subescores de 0 para sangramento retal e frequência de evacuações, ausência de friabilidade da mucosa na colonoscopia e redução de ≥ 1 ponto na pontuação EI em relação ao basal.

Os desfechos secundários e outros relacionados à eficácia incluíram melhora clínica, definida como redução ≥ 3 pontos na pontuação UCDAI. A melhora endoscópica foi definida como redução de ≥ 1 ponto no subescore UCDAI da aparência da mucosa. A resolução dos sintomas foi definida como pontuação de 0 para os subescores de sangramento retal e de frequência de evacuações no UCDAI. A cura histológica foi definida como um escore histológico ≤ 1 (que corresponde a um grau de atividade histológica de 0) de acordo com a escala de Saverymuttu (Tabela 10).

TABELA 10: Avaliação histológica de Saverymuttu⁹³

| Parâmetros | Gravidade | Pontuação |
|---|-----------------------------------|-----------|
| Enterócitos | Normal | 0 |
| | Perda de células individuais | 1 |
| | Perda de grupos de células | 2 |
| | Ulceração franca | 3 |
| Criptas | Normal | 0 |
| | Células inflamatórias individuais | 1 |
| | Criptite | 2 |
| | Abcessos de cripta | 3 |
| Células mononucleares da lâmina própria | Normal | 0 |
| | Aumento sutil | 1 |
| | Aumento moderado | 2 |
| Neutrófilos da lâmina própria | Aumento acentuado | 3 |
| | Normal | 0 |
| | Aumento sutil | 1 |
| | Aumento moderado | 2 |
| | Aumento acentuado | 3 |

OBSERVAÇÃO: a avaliação histológica de Saverymattu é a avaliação da extensão da doença e da atividade da doença na DII colônica usando a varredura dos leucócitos marcados com Índio 111. Conversão de pontuação: 0 a 1 (grau 0), 2 a 4 (grau 1), 5 a 8 (grau 2), 9 a 12 (grau 3). Uma pontuação > 1 é necessária para a classificação da doença como ativa.⁹³

As análises de eficácia foram realizadas na população mITT, que incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Foram excluídos os pacientes com violação importante de boas práticas clínicas ou dos critérios de entrada (por exemplo, infecção intestinal durante a triagem) e aqueles com histologia normal na avaliação inicial (definida como uma pontuação histológica de 0 ou 1) conforme determinado pela revisão histopatológica central.

A análise de eficácia primária para a superioridade do budesonida MMX[®] 6 mg ou 9 mg versus placebo foi baseada em um teste de qui-quadrado em um nível de significância bilateral de $\alpha = 0,025$. Um procedimento de teste hierárquico foi usado para as análises de ambos os desfechos, primário e secundário, no nível de significância $\alpha = 0,025$. O estudo não foi desenhado para detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos budesonida MMX[®] e Entocort[®].

3.3.1.1.2. RESULTADOS DE EFICÁCIA CORE II

A população mITT incluiu 89 indivíduos no grupo placebo, 109 em cada um dos grupos budesonida MMX[®] 9 mg e 6 mg e 103 no grupo Entocort[®].

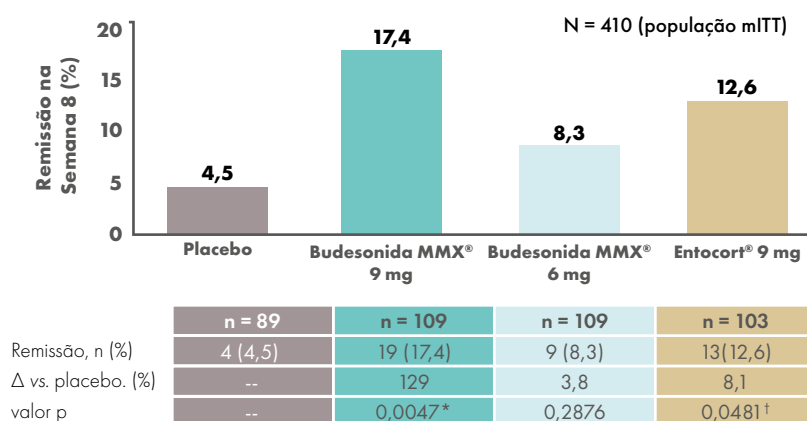
DESFECHO PRIMÁRIO

A remissão clínica e endoscópica combinada na Semana 8 foi alcançada em 17,4% dos pacientes no grupo budesonida MMX[®] 9 mg, 8,3% dos pacientes no grupo budesonida MMX[®] 6 mg, 12,6% dos pacientes no grupo Entocort[®] e em 4,5% dos pacientes no grupo placebo (Figura 9).

Considerando os critérios rigorosos (consulte a Seção 3.3.1), as taxas de remissão com budesonida MMX[®] foram mais de 3 vezes maiores em comparação ao observado no grupo placebo ($p = 0,0047$). A diferença com o placebo não foi estatisticamente significativa para a budesonida MMX[®] 6 mg.

Budesonida MMX[®] demonstrou uma taxa de remissão mais de 3 vezes maior em comparação ao placebo em pacientes com retocolite ulcerativa ativa, leve a moderada (CORE II).¹⁶

FIGURA 9: Desfecho Primário: remissão clínica e endoscópica combinada na semana 8 (população mITT, N = 410) (Estudo CORE II)



OBSERVAÇÃO: estatisticamente significativo versus placebo em * $p < 0,025$ ou † $p < 0,05$ (análise do pior cenário). Não foi desenvolvido para mostrar a diferença estatística entre os braços de tratamento budesonida MMX® e Entocort®.

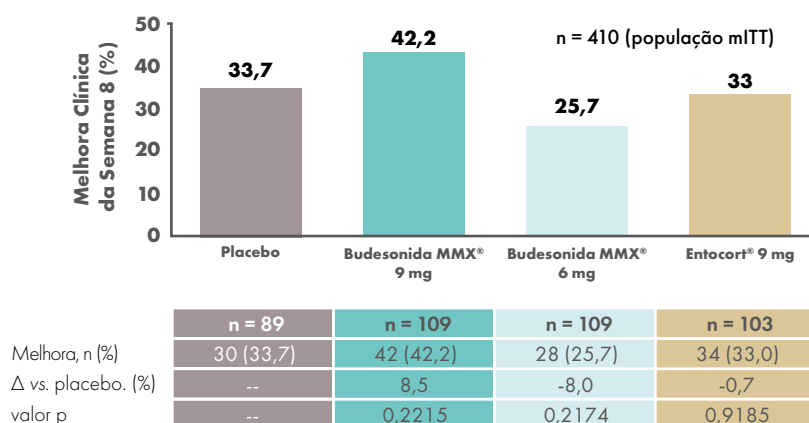
A análise da remissão clínica e endoscópica usando o teste Cochran Mantel-Haenszel (CMH) indicou que a diferença entre a budesonida MMX® 9 mg e o placebo permaneceu estatisticamente significativa após o ajuste por idade, sexo e região geográfica.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Em comparação ao placebo, numericamente mais pacientes tratados com a budesonida MMX® 9 mg alcançaram **melhora clínica** (redução ≥ 3 pontos na pontuação UCDAI) considerando o escore inicial e o obtido na semana 8 (42,2% vs. 33,7%; Figura 10), mas a significância estatística não foi alcançada.

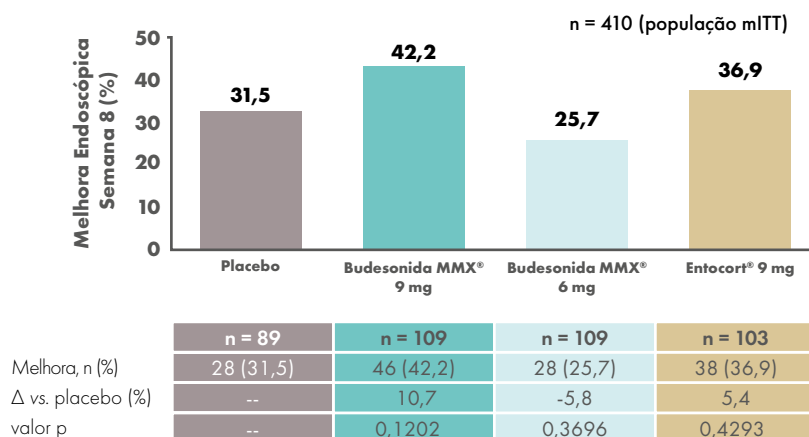
As taxas de melhora clínica e endoscópica separadamente foram, cada uma, numericamente mais altas com a budesonida MMX® 9 mg em comparação com o placebo.¹⁶

FIGURA 10: Desfecho Secundário: melhora clínica na semana 8 (população mITT, n = 410) (Estudo CORE II)



A melhora endoscópica na semana 8 foi numericamente maior com a budesonida MMX® 9 mg do que com o placebo (42,2% vs. 31,5%; Figura 11).

FIGURA 11: Desfecho Secundário: melhora endoscópica na semana 8 (população mITT, n = 410) (Estudo CORE II)

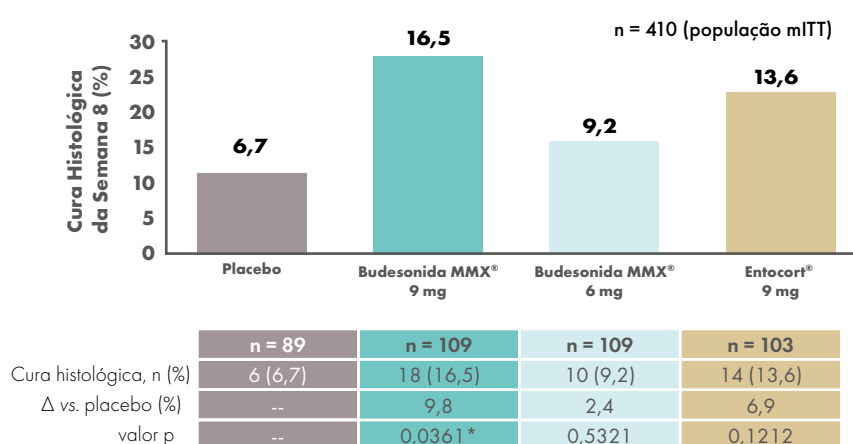


As taxas de melhora clínica e endoscópica foram numericamente mais altas em pacientes tratados com a budesonida MMX® 9 mg do que no braço controle com Entocort®. No entanto, o estudo não foi desenvolvido para detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos budesonida MMX® e Entocort®.

Mais pacientes alcançaram, com significância estatística, a cura histológica e a resolução completa dos sintomas com budesonida MMX® 9 mg em comparação ao placebo.¹⁶

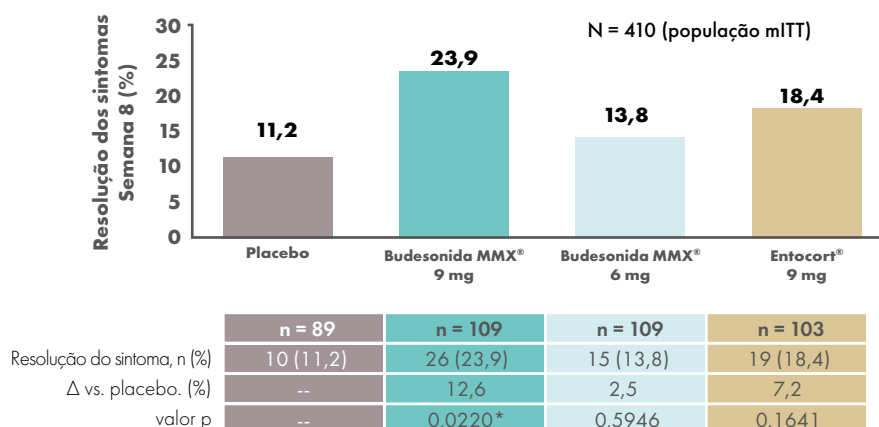
A cura histológica e a resolução dos sintomas foram avaliadas em todos os grupos na oitava semana de tratamento. Mais pacientes alcançaram cura histológica (16,5% vs. 6,7%, $p = 0,0361$) e resolução completa dos sintomas (23,9% vs. 11,2%, $p = 0,0220$), com significância estatística, com a budesonida MMX® 9 mg em comparação ao placebo (Figura 12 e Figura 13, respectivamente).

FIGURA 12: Desfecho Secundário: cura histológica na semana 8 (população mITT, N = 410) (Estudo CORE II)



OBSERVAÇÃO: Estatisticamente significativo versus placebo em * $p < 0,05$ (análise do pior cenário).

FIGURA 13: Desfecho Secundário: resolução dos sintomas na semana 8 (população mITT, N = 410) (Estudo CORE II)



OBSERVAÇÃO: estatisticamente significativo versus placebo em * $p < 0,05$ (análise do pior caso).

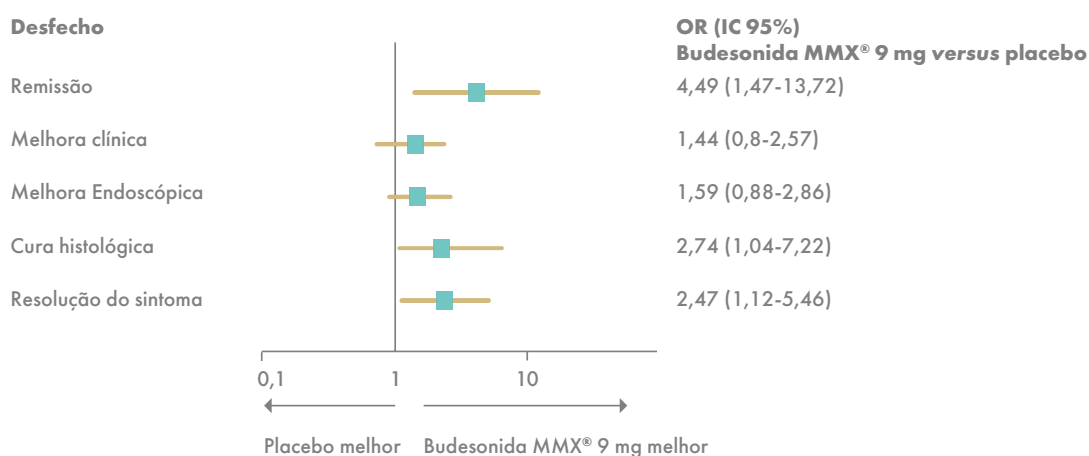
RAZÃO DE CHANCES (ODDS RATIOS)

Na terminologia estatística, a razão de chances (odds ratio) é a razão entre as chances de um evento ocorrer em um grupo e as chances de ocorrer em outro grupo. É uma medida do tamanho do efeito, que descreve a força da associação ou não independência entre 2 valores de dados binários e é usada como uma estatística descritiva.

Para determinar a significância clínica dos resultados de eficácia, é amplamente aceito que medidas relativas de mudança (como a razão de chances) devam ser empregadas para observar os benefícios relativos em comparação a outros tratamentos. A razão de chances tem vantagens claras sobre outras medidas ou mudança relativa porque compara os 2 grupos simetricamente. Em uma doença com padrão de recorrência-remissão como a RCU, quando a saúde do paciente muda espontaneamente, é particularmente importante fazer comparação com o grupo controle para entender as mudanças devido ao medicamento.

As razões de chances para induzir remissão clínica e endoscópica favoreceram claramente a budesonida MMX® 9 mg em comparação com o placebo (Figura 14).

FIGURA 14: Análise de razão de chances (odds ratio) do budesonida MMX® 9 mg versus placebo população mITT, n = 410) (Estudo CORE II)



3.3.1.1.3. CONCLUSÕES DE EFICÁCIA CORE II

Budesonida MMX® 9 mg foi mais eficaz do que o placebo para obtenção da remissão clínica e endoscópica, resolução dos sintomas e cura histológica em pacientes com RCU ativa leve a moderada.

3.3.1.2. ESTUDO CORE I (CB-01-02/01)¹⁵

3.3.1.2.1. CONTEXTO DE ESTUDO CORE I

O estudo CORE I foi conduzido em 108 centros na América do Norte e Índia entre agosto de 2008 e maio de 2010.¹⁵ Seu desenho era quase idêntico ao CORE II, exceto para o grupo de controle ativo, que incluía Asacol® 2,4 g/dia (administrado como 2 comprimidos de 400 mg, três vezes ao dia; consulte a Seção 3.3.1.1.1 para obter mais detalhes sobre o desenho e os objetivos do estudo). Os resultados do estudo CORE I foram semelhantes aos obtidos no CORE II e serão brevemente descritos a seguir.

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos para receber um dos 4 tratamentos: placebo, budesonida MMX® 9 mg uma vez ao dia, budesonida MMX® 6 mg uma vez ao dia ou Asacol® 2,4 g/dia (administrado como 2 comprimidos de 400 mg, três vezes ao dia), por 8 semanas.

3.3.1.2.2. RESULTADOS DE EFICÁCIA CORE I

A população mITT incluiu 121 indivíduos no grupo placebo, 123 pacientes no grupo budesonida MMX® 9 mg, 121 no grupo budesonida MMX® 6 mg e 124 no grupo Asacol®.

DESFECHO PRIMÁRIO

A porcentagem dos pacientes que alcançaram remissão clínica e endoscópica combinada na semana 8 no grupo budesonida MMX® 9 mg foi estatisticamente maior em comparação aos pacientes do grupo placebo (17,9% vs. 7,4%, $p=0,0143$; Tabela 11). As taxas de remissão foram 2,4 vezes maiores com budesonida MMX® versus placebo.

Budesonida MMX® apresentou taxas de remissão 2,4 vezes mais altas em comparação com o placebo em pacientes com retocolite ulcerativa ativa, leve a moderada (CORE I).¹⁵

As taxas de remissão clínica e endoscópica combinadas para a budesonida MMX® 6 mg (13,2% vs. 7,4%) e o Asacol® (12,1% vs. 7,4%) foram numericamente maiores do que o placebo, mas as diferenças não alcançaram significância estatística.

TABELA 11: Desfechos primários e secundários na semana 8 (população mITT, N = 489) (estudo CORE I)

| N = 489 (população mITT) | Placebo n = 121 | Budesonida MMX® 9 mg n = 123 | Budesonida MMX® 6 mg n = 121 | Asacol® 2,4 g n = 124 |
|---|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Desfecho Primário: remissão clínica e endoscópica combinadas na S8 | | | | |
| Remissão, n (%) | 9 (7,4) | 22 (17,9) | 16 (13,2) | 15 (12,1) |
| Δ vs. placebo (%) | -- | 10,4 | 5,8 | 4,7 |
| valor p | -- | 0,0143 * | 0,1393 | 0,22 |
| Melhora Clínica na S8 | | | | |
| Melhora, n (%) | 30 (24,8) | 41 (33,3) | 37 (30,6) | 42 (33,9) |
| Δ vs. placebo (%) | -- | 8,5 | 5,8 | 9,1 |
| valor p | -- | 0,1420 | 0,3146 | 0,1189 |
| Melhora Endoscópica na S8 | | | | |
| Melhora, n (%) | 40(33,1) | 51 (41,5) | 43 (35,5) | 41 (33,1) |
| Δ vs. placebo (%) | -- | 8,4 | 2,4 | 0 |
| valor p | -- | 0,1746 | 0,6846 | 0,9991 |
| Resolução dos Sintomas na S8 | | | | |
| Resolução dos sintomas, n (%) | 20 (16,5) | 35 (28,5) | 35 (28,9) | 31 (25,0) |
| Δ vs. placebo (%) | -- | 11,9 | 12,4 | 8,5 |
| valor p | -- | 0,0258 ** | 0,0214 ** | 0,1025 |
| Cura Histológica na S8 | | | | |
| Cura histológica, n (%) | 8 (6,6) | 5 (4,1) | 9 (7,4) | 14 (11,3) |
| Δ vs. placebo (%) | -- | -2,5 | 0,8 | 4,7 |
| valor p | -- | 0,3759 | 0,8014 | 0,2003 |

OBSERVAÇÃO: *estatisticamente significativo versus placebo em $p < 0,025$, ** $p < 0,05$ não desenhado para avaliar diferença estatística entre os braços de tratamento budesonida MMX® e Asacol®.

Uma análise da remissão clínica e endoscópica usando o teste CMH indicou que a diferença entre a budesonida MMX® 9 mg e o placebo permaneceu significativa após o ajuste por idade, sexo e região geográfica.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

As porcentagens de pacientes que alcançaram melhora clínica e endoscópica foram numericamente maiores no grupo da budesonida MMX® 9 mg do que no grupo placebo.

A melhora clínica na semana 8 foi alcançada por 33,3%, 30,6% e 33,9% dos pacientes nos grupos budesonida MMX® 9 mg, 6 mg e Asacol®, respectivamente, versus 24,8% dos pacientes no grupo placebo (Tabela 11).

A melhora endoscópica na semana 8 foi alcançada por 41,5%, 35,5% e 33,1% dos pacientes nos grupos budesonida MMX® 9 mg, 6 mg e Asacol®, respectivamente, versus 33,1% dos pacientes no grupo placebo (Tabela 11).

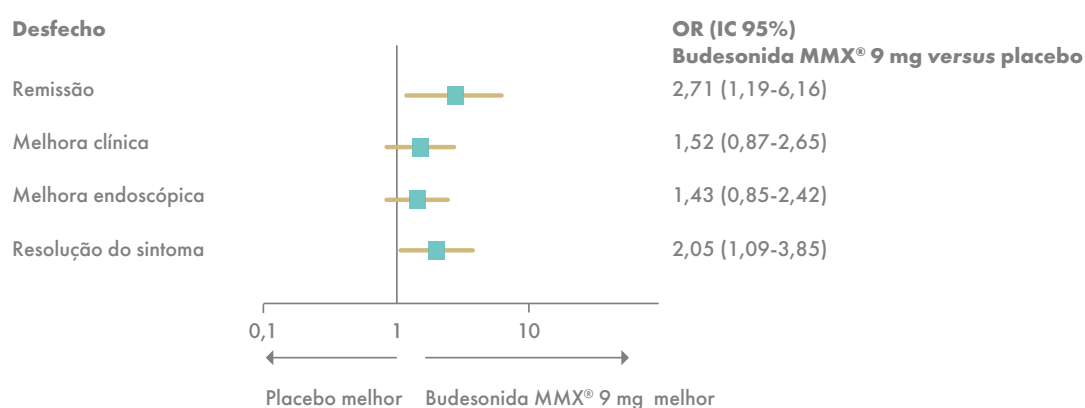
A porcentagem de pacientes que alcançaram a resolução dos sintomas na semana 8 foi estatisticamente maior para os grupos da budesonida MMX® 9 mg (28,5%) e 6 mg (28,9%) quando comparados ao grupo placebo (16,5%) ($p = 0,0258$ e $p = 0,0214$ para a budesonida MMX® 9 mg e 6 mg versus o placebo, respectivamente; Tabela 11). A porcentagem de pacientes que alcançaram a resolução dos sintomas foi numericamente maior com Asacol® (25,0%) quando comparada com o placebo, mas não houve significância estatística ($p = 0,1025$).

A porcentagem de pacientes com cura histológica na semana 8 não foi significativamente diferente entre qualquer grupo de tratamento ativo e placebo (Tabela 11).

RAZÃO DE CHANCES (odds ratio)

As razões de chances da budesonida MMX® 9 mg versus o placebo são mostradas na Figura 15.

FIGURA 15: Análise de razão de chances da budesonida MMX® 9 mg versus placebo (população mITT, n = 489) (Estudo CORE I)⁹⁴



3.3.1.2.3. CONCLUSÕES DE EFICÁCIA CORE I

A budesonida MMX® 9 mg foi mais eficaz do que o placebo na obtenção de remissão clínica e endoscópica combinadas e na resolução dos sintomas em pacientes com RCU ativa leve a moderada.

3.3.2. SEGURANÇA

As avaliações de segurança nos ensaios clínicos incluíram o registro de EAs e a avaliação de sintomas clínicos potencialmente relacionados ao uso de glicocorticoides. Além disto, foram medidos os sinais vitais, exames hematológicos e bioquímicos, urinálise e o cortisol plasmático.

Devido à baixa disponibilidade sistêmica da budesonida MMX[®], não se espera que a sobredosagem aguda, mesmo em doses muito altas, leve a um problema clínico agudo. Como não há antídoto específico disponível, o tratamento é sintomático e de suporte, e consiste na descontinuação da terapia com glicocorticoides.

A superdosagem crônica pode causar efeitos sistêmicos associados aos corticosteroides, como características *cushingoides*. Se tais mudanças ocorrerem, o regime de administração dos comprimidos de CORAMENT[®]MMX[®] deve ser gradualmente reduzido até que o tratamento seja descontinuado, de acordo com os procedimentos normais para a descontinuação da terapia glicocorticoide oral prolongada.¹

3.3.2.1. ESTUDO CORE II (CB-01-02/02)¹⁶

3.3.2.1.1. CONTEXTO DO ESTUDO CORE II

Consulte a Seção 3.3.1.1.1 para obter uma perspectiva geral do desenho do estudo.

3.3.2.1.2. RESULTADOS DE SEGURANÇA CORE II

EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), TEAEs relacionados ao tratamento, TEAEs que levam à descontinuação e eventos adversos graves (SAEs) foram semelhantes nos 4 grupos. A maioria dos TEAEs foi de gravidade leve a moderada. Quatro pacientes no grupo budesonida MMX[®] 9 mg foram retirados devido a um SAE (consulte a Tabela 12).

TABELA 12: Visão geral dos eventos adversos emergentes do tratamento (CORE II)

| TEAEs, n (%) | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX [®] 9 mg (n = 128) | Budesonida MMX [®] 6 mg (n = 128) | Entocort [®] 9 mg (n = 126) |
|--|----------------------|---|---|---|
| Qualquer TEAE | 57 (44,2) | 71 (55,5) | 80 (62,5) | 69 (54,8) |
| TEAEs Relacionados | 31 (24,0) | 33 (25,8) | 28 (21,9) | 29 (23,0) |
| Gravidade dos TEAEs | | | | |
| Leve | 18 (14,0) | 27 (21,1) | 36 (28,1) | 30 (23,8) |
| Moderada | 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) |
| Qualquer TEAE grave | 5 (3,9) | 4 (3,1) | 3 (2,3) | 1 (0,8) |
| TEAEs graves relacionados* | 0 (0) | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| TEAEs que levam à desistência** | 19 (14,7) | 21 (18,8) | 30 (23,4) | 22 (17,5) |
| TEAEs graves que levam à desistência** | 2(1,6) | 4(3,1) | 2(1,6) | 1 (0,8) |
| Mortes | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

*Possivelmente relacionado ou provavelmente relacionado ao medicamento em estudo (ou falta de avaliação)

**Derivado da ação realizada devido ao medicamento em estudo: medicamento retirado.

TEAs mais comuns nos grupos placebo, budesonida MMX[®] 9 mg e 6 mg e Entocort[®] foram a piora da RCU (11,6%, 15,6%, 21,1% e 12,7%, respectivamente) e cefaleia (6,2%, 16,4%, 15,6% e 7,1%, respectivamente; Tabela 13).

Os TEAs mais frequentemente relacionados ao tratamento foram distúrbios gastrointestinais leves ou moderados (por exemplo, piora da RCU, náusea e dor abdominal).

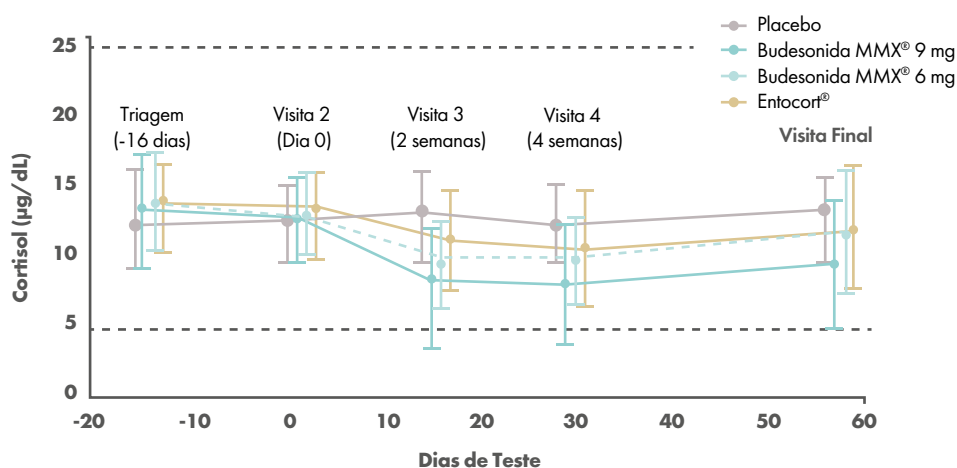
TABELA 13: eventos adversos emergentes do tratamento relatados em ≥ 5% dos pacientes (CORE II)

| TEAs sofridos por ≥5% dos pacientes, n(%) | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX [®] 9 mg (n = 128) | Budesonida MMX [®] 6 mg (n = 128) | Entocort [®] 9 mg (n = 126) |
|---|-------------------|--|--|--------------------------------------|
| Pacientes com qualquer TEAE | 57 (44,2) | 71 (55,5) | 80 (62,5) | 69 (54,8) |
| Piora da RCU | 15 (11,6) | 20 (15,6) | 27 (21,1) | 16 (12,7) |
| Cefaleia | 8 (6,2) | 21 (16,4) | 20 (15,6) | 9 (7,1) |
| Dor abdominal | 7 (5,4) | 3 (2,3) | 5 (3,9) | 7 (5,6) |
| Flatulência | 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) |
| Nasofaringite | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 8 (6,3) | 6 (4,8) |
| Cortisol sanguíneo diminuído | 1 (0,8) | 7 (5,5) | 3 (2,3) | 4 (3,2) |

SEGURANÇA ADRENAL

Os valores médios de MPC (*morning plasma cortisol* - cortisol plasmático matinal) indicaram diminuição dose-dependente em relação ao valor basal nos grupos budesonida MMX[®] 6 mg e 9 mg em todas as visitas do estudo; no entanto, as concentrações médias absolutas permaneceram dentro do intervalo de referência normal em todos os pontos de tempo (Figura 16).

FIGURA 16: Níveis médios de cortisol plasmático matinal (CORE II)



OBSERVAÇÃO: dados em arquivo (CB-01-02/02 CSR). Os símbolos indicam o nível médio de MPC para cada visita para cada tratamento. As barras de erro indicam 25^o e 75^o percentis. Intervalo normal = 5-25 mg/dL.

Os efeitos da budesonida MMX® e do Entocort® sobre o MPC são típicos para glicocorticoides orais e eram esperados. No entanto, a redução observada aparentemente não se traduziu em um aumento no efeito clínico dos glicocorticoides, uma vez que os eventos relacionados aos glicocorticoides ocorreram em porcentagem semelhante quando comparados ao grupo placebo (consulte a Tabela 14).

Não houve aumento notável nos potenciais efeitos adversos relacionados aos glicocorticosteroides com a utilização da budesonida MMX®, apoiando a hipótese de que a baixa biodisponibilidade e a distribuição direcionada da budesonida limitam os efeitos colaterais.¹⁶

TABELA 14: Agravamento dos sinais/sintomas potenciais relacionados aos glicocorticoides (CORE II)

| Sinais/sintomas de glicocorticoides agravados, n (%) * | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX® 9 mg (n = 128) | Budesonida MMX® 6 mg (n = 128) | Entocort® 9 mg (n = 126) |
|--|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Efeitos em geral / qualquer efeito | 13 (10,1) | 8 (6,3) | 6 (4,7) | 14 (11,1) |
| Fácies em lua cheia | 4 (3,1) | 2 (1,6) | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Estria rubra | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rubor ou <i>flushing</i> | 1 (0,8) | 0 (0) | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Retenção de fluidos | 2 (1,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Alterações de humor | 7 (5,4) | 2 (1,6) | 3 (2,4) | 6 (4,8) |
| Alterações no sono | 4 (3,1) | 3 (2,3) | 3 (2,4) | 7 (5,6) |
| Insônia | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,4) |
| Acne | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 3 (2,4) |
| Hirsutismo | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,8) |

* Piora dos sinais/sintomas relacionados aos glicocorticoides desde a consulta inicial até qualquer consulta após a consulta inicial.

OUTROS PARÂMETROS DE SEGURANÇA

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento relacionadas aos sinais vitais e a anormalidades do exame físico. A maioria dos pacientes manteve parâmetros normais de hematologia, análise bioquímica e da análise de urina em todas as visitas do estudo. Algumas anormalidades observadas nos parâmetros hematológicos, nos exames de análises bioquímicas e na análise de urina mostraram diferenças entre os grupos de tratamento. Estas não foram consideradas clinicamente significativas e poucas resultaram em TEAEs.

3.3.2.1.3. CONCLUSÕES DE SEGURANÇA CORE II

Budesonida MMX® 9 mg tem um perfil de segurança favorável. A frequência de TEAEs (incluindo potenciais efeitos relacionados aos glicocorticoides) e SAEs não foi substancialmente diferente entre os grupos de tratamento.

3.3.2.2. ESTUDO CORE I (CB-01-02/01)¹³

3.3.2.2.1. CONTEXTO DE ESTUDO CORE I

Consulte a Seção 3.3.1.2.1 para obter uma visão geral do desenho do estudo.

3.3.2.2.2. RESULTADOS DE SEGURANÇA CORE I

EVENTOS ADVERSOS

TEAEs, TEAEs relacionados ao tratamento, TEAEs que levaram à descontinuação e SAEs foram semelhantes nos 4 grupos. A maioria dos TEAEs foi de gravidade leve a moderada. Dois pacientes no grupo budesonida MMX[®] 9 mg foram retirados devido a SAE (consulte a Tabela 15).

TABELA 15: Perspectiva geral de eventos adversos emergentes do tratamento (CORE I)

| TEAEs, n (%) | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX [®] 9 mg (n = 127) | Budesonida MMX [®] 6 mg (n = 126) | Asacol [®] 2,4g (n = 127) |
|--|----------------------|---|---|---------------------------------------|
| Qualquer TEAE | 81 (62,8) | 73 (57,5) | 74 (58,7) | 80 (63,0) |
| TEAEs relacionados | 34 (26,4) | 36 (28,3) | 35 (27,8) | 31 (24,4) |
| Gravidade dos TEAEs | | | | |
| Leve | 31 (24,0) | 30 (23,6) | 33 (26,2) | 39 (30,7) |
| Moderada | 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) |
| Qualquer TEAE grave | 3 (2,3) | 3 (2,4) | 2 (1,6) | 14 (3,1) |
| TEAEs graves relacionados* | 0 (0) | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 0 (0) |
| TEAEs que levam à desistência** | 24 (18,6) | 15 (11,8) | 18 (14,3) | 14 (11,0) |
| TEAEs graves que levam à desistência** | 2 (1,6) | 2 (1,6) | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Mortes | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

*Possivelmente relacionado ou provavelmente relacionado ao medicamento em estudo (ou falta de avaliação)

**Derivado da ação realizada devido ao medicamento em estudo: medicamento retirado.

A incidência dos TEAEs mais frequentes foi comparável entre todos os grupos ao longo do estudo (consulte a Tabela 16).

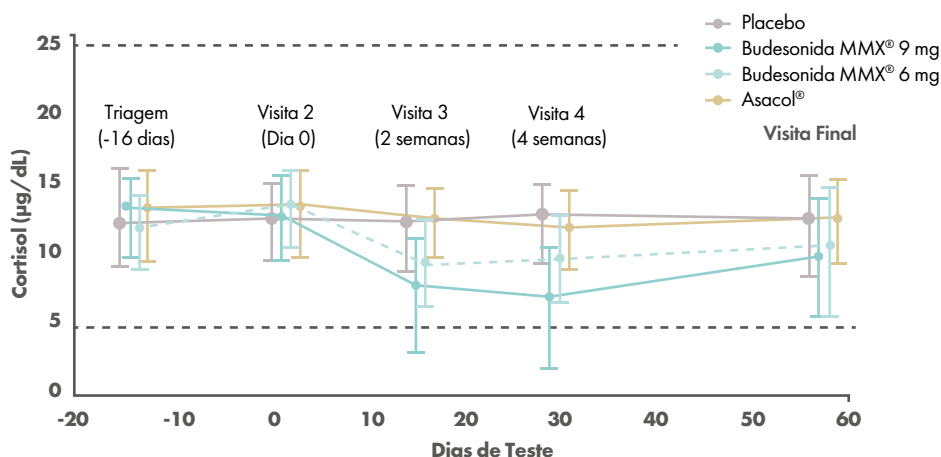
TABELA 16: Eventos adversos emergentes do tratamento relatados em ≥ 5% dos pacientes (CORE I)

| TEAEs sofridos por > 5% dos pacientes, n (%) | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX [®] 9 mg (n = 127) | Budesonida MMX [®] 6 mg (n = 126) | Asacol [®] 2,4 g (n = 127) |
|--|----------------------|---|---|--|
| Pacientes com qualquer TEAE | 81 (62,8) | 73 (57,5) | 74 (58,7) | 80 (63,0) |
| Agravamento da RCU | 21 (16,3) | 14 (11,0) | 15 (11,9) | 13 (10,2) |
| Dor de cabeça | 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) |
| Dor abdominal | 8 (6,2) | 6 (4,7) | 2 (1,6) | 10 (7,9) |
| Insônia | 9 (7,0) | 5 (3,9) | 6 (4,8) | 3 (2,4) |
| Diarreia | 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) |
| Dor nas costas | 7 (5,4) | 5 (3,9) | 4 (3,2) | 2 (1,6) |
| Flatulência | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 7 (5,6) |

SEGURANÇA ADRENAL

Os níveis médios de MPC permaneceram dentro dos níveis normais (5 a 25 mg / dL) durante todo o período de estudo. A variação percentual média da consulta inicial em relação a visita final foi de 17,9% no grupo da budesonida MMX® 9 mg e 9,4% no grupo de 6 mg. Em comparação, as alterações percentuais médias na visita final foram de 0,9% no grupo do Asacol® e 5,3% no grupo do placebo (consulte a Figura 17).

FIGURA 17: Níveis médios de cortisol plasmático matinal (CORE I)



OBSERVAÇÃO: os símbolos indicam o nível médio de MPC para cada visita para cada tratamento. As barras de erro indicam os percentis 25 e 75. Intervalo normal = 5-25 mg/dL.

O efeito do budesonida MMX® no MPC é típico para glicocorticoides orais e era esperado. No entanto, a diminuição observada não foi associada a nenhum aumento nos efeitos dos glicocorticoides entre os grupos da budesonida MMX®. Os efeitos dos glicocorticoides ocorreram em porcentagem semelhante nos pacientes dos grupos placebo, budesonida MMX® 9 mg e 6 mg (consulte a tabela 17).

TABELA 17: Agravamento dos sinais/sintomas potenciais relacionados aos glicocorticoides (CORE I)

| Sinais/sintomas de glicocorticoides agravados, n (%) | Placebo (n = 129) | Budesonida MMX® 9 mg (n = 127) | Budesonida MMX® 6 mg (n = 126) | Asacol® 2,4 g (n = 127) |
|--|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Efeitos em geral / qualquer efeito | 13 (10,1) | 15 (11,8) | 7 (5,6) | 10 (7,9) |
| Fácies em lua cheia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Estria rubra | 2 (1,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rubor ou <i>flushing</i> | 1 (0,8) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Retenção de fluidos | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Alterações de humor | 3 (2,3) | 5 (4,0) | 6 (4,8) | 2 (1,6) |
| Alterações no sono | 7 (5,4) | 4 (3,2) | 3 (2,4) | 1 (0,8) |
| Insônia | 6 (4,7) | 5 (4,0) | 3 (2,4) | 2 (1,6) |
| Acne | 3 (2,3) | 3 (2,4) | 0 (0) | 4 (3,1) |
| Hirsutismo | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,8) |

OUTROS PARÂMETROS DE SEGURANÇA

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação aos sinais vitais e anormalidades do exame físico. A maioria dos pacientes apresentou exames hematológicos, exames bioquímicos e os valores dos parâmetros da análise de urina normais em todas as visitas do estudo. Algumas anormalidades observadas nos parâmetros hematológicos, nos exames bioquímicos e na análise de urina mostraram diferenças entre os grupos de tratamento. Estas não foram consideradas clinicamente significativas e poucas resultaram em TEAEs.

3.3.2.2.3. CONCLUSÕES DE SEGURANÇA CORE I

Budesonida MMX® 9 mg tem um perfil de segurança favorável. A frequência de TEAEs (incluindo potenciais efeitos relacionados aos glicocorticoides) e SAEs não diferiu substancialmente entre os grupos de tratamento.

3.4. DADOS DE ESTUDO DE EVIDÊNCIA DO MUNDO REAL

3.4.1. CONTEXTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de *coorte*, prospectivo, observacional e multicêntrico conduzido em centros especializados em DII localizados na Polônia, Itália, Alemanha, Reino Unido, Suécia, Irlanda e Canadá com o objetivo de avaliar a efetividade e a tolerabilidade da budesonida MMX® (no Brasil, CORAMENT®^{MMX}) nos casos de RCU ativa leve a moderada em pacientes que utilizaram a medicação em um contexto de vida real.⁹⁵

- **Critérios de inclusão:** foram incluídos 349 pacientes, de ambos os gêneros, adultos (>18 anos) que utilizaram budesonida MMX® para o tratamento da RCU ativa leve a moderada, que iniciaram o uso do medicamento até 5 dias antes da data de inclusão no estudo.
- **Critérios de exclusão:** pacientes com RCU ativa grave/fulminante, que utilizaram antibióticos ou corticoides sistêmicos concomitantemente para tratamento da crise atual, os que tinham história de colectomia subtotal/total e os que tinham hipersensibilidade conhecida a alguma substância ou a algum dos excipientes.
- **Desfecho primário:** avaliação do benefício clínico de budesonida MMX® na prática clínica, definido como a porcentagem de pacientes que alcançaram melhora clínica ≥ 3 pontos no subescore clínico do UCDAI (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*) no final da fase de indução do tratamento.
- **Desfechos secundários:** a porcentagem de pacientes com remissão clínica, definida como subescore clínico de UCDAI ≤ 1 ; porcentagem de pacientes com resolução dos sintomas, definida como ausência de sangramento retal (SR), frequência de evacuação (FE) ≤ 1 e ausência de urgência; porcentagem de pacientes com resolução completa dos sintomas: SR = 0 e FE = 0 e urgência = 0; tempo até a resolução dos sintomas (SR = 0, FE ≤ 1 , urgência = 0); alteração de qualidade de vida relacionada à saúde (*Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, SIBDQ); alteração em parâmetros econômicos relacionados à saúde (*Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI); satisfação com o tratamento (*Visual Analogue Scale*); porcentagem de pacientes com valores normais de calprotectina fecal (CF), quando o teste foi realizado; porcentagem de pacientes com cura endoscópica (subescore endoscópico UCDAI = 0); porcentagem de pacientes em remissão (subescore endoscópico UCDAI ≤ 1), quando foi realizada endoscopia.
- **Desfechos adicionais:** tolerabilidade de budesonida MMX® na vida real (EAs) e reações adversas relacionadas à droga (RAD), avaliados depois de 2 semanas até 06 meses após a última dose de budesonida MMX® para os casos

nos quais a medicação foi descontinuada gradualmente. Além disso, para determinar como os gastroenterologistas prescrevem budesonida MMX[®] na prática clínica, o estudo avaliou a porcentagem de pacientes que utilizaram budesonida MMX[®] como monoterapia ou como terapia adicional de acordo com o tempo de utilização, taxas de descontinuação do tratamento com budesonida MMX[®] (taxa, motivo, tempo, desmame gradual), e tratamentos de seguimento da RCU (5-ASA, corticosteroides, imunossupressores ou biológicos).

3.4.1.1. BENEFÍCIO CLÍNICO:

O benefício clínico, que é o desfecho primário, foi comparado entre 3 coortes de pacientes, definidas como:

- Budesonida MMX[®] adicionada ao 5-ASA após aumento ou otimização da dose do 5-ASA há pelo menos 14 dias (adição tardia) (coorte 1);
- Budesonida MMX[®] adicionada ao 5-ASA após aumento ou otimização da dose há menos de 14 dias ou casos nos quais a dose de 5-ASA não foi alterada (adição precoce) (coorte 2);
- Budesonida MMX[®] como monoterapia (coorte 3).

3.4.2. RESULTADOS:

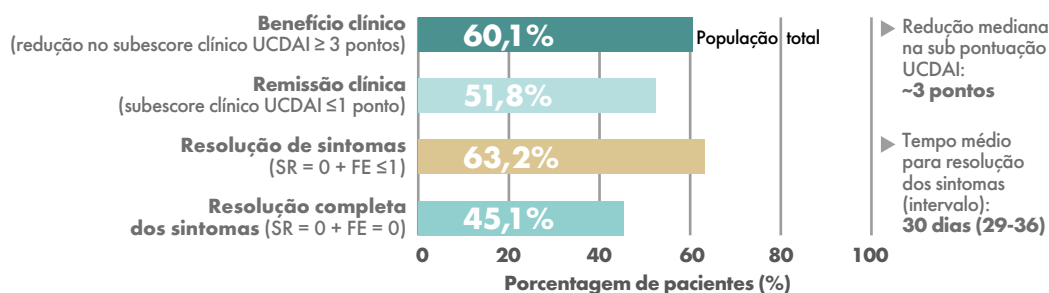
Desfecho primário: na população total do estudo, 196 pacientes (60,1%) alcançaram benefício clínico (redução ≥ 3 pontos no subescore clínico UCDAI) ao final do tratamento (64,3%, 62,1% e 33,3% nas coortes 1, 2 e 3, respectivamente).

Desfechos secundários:

- Remissão clínica, definida como subescore clínico UCDAI ≤ 1 ponto foi alcançada em 169 pacientes (51,8%) no total de pacientes avaliáveis (57,1%, 52,7% e 33,3% dos pacientes nas coortes 1, 2 e 3, respectivamente).
- Resolução completa dos sintomas, definida como SR = 0 e FE = 0 e urgência = 0 foi observada em 147 pacientes (45,1%) (51,8%, 45,3% e 29,6% nas coortes 1, 2 e 3, respectivamente).
- Resolução dos sintomas (SR = 0 e FE = 0 e urgência = 0) foi observada em 206 (63,2%) pacientes (71,4%, 63,0% e 41,8% nas 3 coortes, respectivamente).
- O tempo médio de resolução dos sintomas foi de 30 dias (29-36 dias).

Após os ajustes do “*propensity score matching*”, a diferença foi significativa para benefício clínico ($p = 0,0101$), remissão clínica ($p = 0,0216$) e resolução dos sintomas ($p = 0,0366$).

FIGURA 18: Resultados ao final do período de tratamento⁹⁵



A associação de budesonida MMX[®] com 5-ASA é mais eficaz para obtenção de benefício clínico quando comparada ao uso da budesonida MMX[®] como monoterapia.⁹⁵

- Calprotectina fecal: devido ao número reduzido de pacientes que tiveram a calprotectina fecal dosada no início e ao final do período de tratamento (14 e 32 pacientes, respectivamente), não foi possível definir qualquer tendência.
- Cicatrização da mucosa (subescore endoscópico de Mayo igual a 0) foi observada em 5/32 pacientes (15,6%) ao final do tratamento, enquanto remissão endoscópica (subescore endoscópico de Mayo ≤ 1 foi alcançado em 16/32 dos pacientes (50%).
- O aumento médio do SIBDQ foi de 10 pontos para toda a coorte comparada à avaliação inicial ($P < 0,001$). As 3 coortes apresentaram melhora da qualidade de vida (aumento médio do SIBDQ de 11,0, 14,0 e 7,0, respectivamente), entretanto apenas nas coortes 1 e 2 os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0,001$).
- A satisfação do paciente com a utilização da budesonida MMX[®] foi elevada (*Visual Analogue Scale (VAS)*) em 61,3% dos pacientes, com índices semelhantes nas 3 coortes (71,3%, 60,4% e 6,4%, respectivamente).

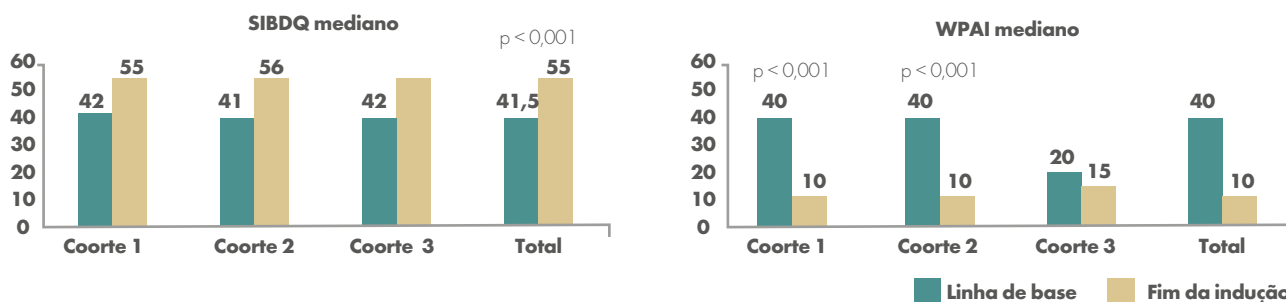
TABELA 18: Resultados da avaliação da qualidade de vida, dos parâmetros econômicos e da satisfação dos pacientes⁹⁵

| | | |
|--|---|---------------|
| Aumento de qualidade de vida (SIBDQ, aumento mediano) | 10 pontos | |
| Parâmetros econômicos relacionados à saúde (WPAI, % média) | • Tempo de trabalho perdido devido à saúde | -8,9% |
| | • Prejuízos ao trabalhar devido à saúde | -21,3% |
| | • Comprometimento geral do trabalho devido à saúde | -23,7% |
| Satisfação do tratamento (VAS) | 61,3% dos pacientes (214) com uma pontuação ≥ 7 (de 10) | |

Legenda: SIBDQ, questionário curto de doença inflamatória intestinal; VAS, escala visual analógica; WPAI, produtividade no trabalho e diminuição da atividade

Houve redução do tempo de trabalho perdido devido à doença, da porcentagem média de prejuízo durante o trabalho devido à doença e da porcentagem média geral de prejuízo de trabalho devido à doença em toda a população de 8,9%, 21,3% e 23,7% respectivamente ($p < 0,0001$ tanto no teste t-pareado quanto no *non-parametric signed rank sum test* para todas as variáveis).

FIGURA 19: Mediana da melhora da qualidade de vida (SIBDQ) e da diminuição dos parâmetros econômicos relacionados à saúde (WPAI) no início e ao final do tratamento, em cada coorte⁹⁵



Padrão de prescrição: budesonida MMX[®] foi prescrita na maioria dos casos em associação com 5-ASA (91,4% vs. 8,6% como monoterapia). A dose de 5-ASA foi otimizada antes da indução com budesonida MMX[®] em 41% dos pacientes (143).

TABELA 19: Padrão de prescrição da budesonida MMX^{®95}

| Budesonida MMX [®] como monoterapia | Budesonida MMX [®] como terapia complementar ao 5-ASA | | |
|--|--|----------------------------------|---|
| 8,6% de pacientes (30/349) | 91,4% dos pacientes (319/349) | | |
| | Otimização da dose de 5-ASA antes da prescrição da budesonida MMX [®] ? | | |
| | NÃO | SIM | |
| | 50,4% de pacientes (176/349) | 41% de pacientes (143/349) | Dentro de 14 dias para 24,1% de pacientes (84/349) Tempo médio: 0 dias Após 14 dias para 16,9% de pacientes (143/349) (59/349) Tempo de movimento: 43 dias |

Legenda: 5-ASA, ácido 5-aminisalicílico; RCU, retocolite ulcerativa

Ao final do tratamento de indução com budesonida MMX[®], 83,8% (n = 274) dos pacientes suspenderam a medicação, enquanto 16,2% (n = 53) reduziram gradativamente a dose, utilizando 9 mg/dia a cada 2 dias (77,4%, n = 41) até suspensão definitiva do medicamento.

3.4.3. CONCLUSÃO:

Em um grande estudo com dados de evidência de vida real ou *real world evidence* (RWE) em uma coorte com pacientes com RCU ativa leve a moderada, budesonida MMX[®] se mostrou um tratamento efetivo, seguro e bem tolerado.

4 INFORMAÇÕES DO PRODUTO

A bula do medicamento pode ser consultada* no bulário eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>).

*A disponibilização da bula ocorrerá no mês de lançamento de CORAMENT^{®MMX} no Brasil.

4.1. NOME DO MEDICAMENTO

CORAMENT^{®MMX} 9 mg, comprimidos revestidos de liberação modificada.

4.2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 9 mg de budesonida.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose monoidratada.

Contém lecitina, derivada do óleo de soja. Para uma lista completa de excipientes, consulte a seção 6.1.

4.3. APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA

Comprimido revestido de liberação modificada.

CORAMENT^{®MMX} comprimido 9 mg possui coloração branco a quase branco (*off-white*), redondos, biconvexos, com aproximadamente 9,5 mm de diâmetro, aproximadamente 4,7 mm de espessura. Em um lado está gravado "MX9".

4.4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.4.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

CORAMENT^{®MMX} está destinado à indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada.

4.4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

POSOLOGIA

ADULTOS

A dose diária recomendada para indução da remissão é de um comprimido de 9 mg pela manhã, por até 8 semanas. Quando o tratamento é descontinuado, pode ser útil reduzir gradualmente a dose (para obter mais detalhes sobre a descontinuação do tratamento, consulte a seção 4.4.4).

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A segurança e eficácia de CORAMENT^{®MMX} comprimidos em crianças com idade entre 0-18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis, portanto, o uso na população pediátrica não é recomendado até que mais dados estejam disponíveis.

IDOSOS

Nenhum ajuste especial de dose é recomendado. No entanto, a experiência do uso de CORAMENT^{®MMX} em idosos é limitada.

POPULAÇÃO COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E RENAL

CORAMENT^{®MMX} 9 mg não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e renal, portanto, deve-se ter cautela na administração e monitoramento do produto nestes pacientes.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido de CORAMENT^{®MMX} 9 mg é tomado por via oral pela manhã, com ou sem alimentos. O comprimido deve ser engolido com um copo de água e não deve ser partido, esmagado ou mastigado uma vez que a película de revestimento se destina a assegurar uma liberação modificada.

4.4.3. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa, óleo de soja, óleo de amendoim ou a qualquer um dos excipientes listados na seção 4.6.1.

4.4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE USO

CORAMENT^{®MMX} deve ser utilizado com cautela em pacientes com infecções, hipertensão, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica, glaucoma ou catarata, ou com histórico familiar de diabetes, glaucoma ou qualquer outra condição em que o uso de glicocorticoides pode causar efeitos indesejáveis.

O tratamento com CORAMENT^{®MMX} comprimidos resulta em níveis mais baixos de esteroides do que as terapias orais convencionais com glicocorticoides. A transferência de terapia com outro esteroide pode resultar em sintomas relacionados com a mudança nos níveis sistêmicos de esteroides.

A substituição de glicocorticoides sistêmicos com formulações de baixa biodisponibilidade como CORAMENT^{®MMX} comprimidos, pode mascarar alergias, como rinites e eczema, que foram previamente controladas pelo fármaco sistêmico. Outros sintomas associados com a privação de esteroide, tais como a hipertensão intercraniana, podem se desenvolver. Portanto, o monitoramento da função adrenocortical pode ser considerado nestes pacientes, e sua dose de esteroide sistêmico deve ser reduzida com cuidado.

A supressão da resposta inflamatória e do sistema imunológico aumenta a susceptibilidade a infecções e aumenta a severidade das mesmas. A apresentação clínica pode ser atípica, e infecções graves como sepse e tuberculose podem estar mascaradas, e podem atingir estágios avançados antes de serem reconhecidas.

Catapora e sarampo podem apresentar uma evolução mais grave em pacientes que utilizam glicocorticoides orais. Cuidados especiais devem ser tomados para evitar a exposição em pacientes que ainda não tiveram estas doenças. Caso pacientes sejam infectados, ou exista suspeita de contaminação, deve ser considerada a redução ou descontinuação do tratamento com glicocorticoide e imediatamente consultar o médico. A imunização passiva com imunoglobulina varicela zoster (VZIG) é necessária por expor pacientes não imunes que estão recebendo corticosteroides sistêmicos, ou que tenham utilizado estes medicamentos nos três meses anteriores, e pode ser feita dentro de 10 dias após a exposição à catapora. Se o diagnóstico de catapora for confirmado, a doença requer cuidados de um especialista e tratamento urgente. Pacientes com imunidade comprometida que entraram em contato com sarampo devem, sempre que possível, receber imunoglobulina normal o mais rápido possível após a exposição.

Os glicocorticoides podem causar supressão do eixo HPA e reduzem a resposta de estresse. Quando pacientes estão sendo submetidos a cirurgias ou outros estresses, um tratamento suplementar com glicocorticoides sistêmicos é recomendado.

A redução da função hepática pode afetar a eliminação de glicocorticoides. A farmacocinética após a ingestão oral de budesonida foi afetada pela função hepática comprometida como evidenciados pela disponibilidade sistêmica em pacientes com cirrose hepática moderadamente severa.

O risco de efeitos adversos sistêmicos é aumentado em pacientes com insuficiência hepática séria (cirrose).

Quando o tratamento for descontinuado, seria útil reduzir gradativamente a dose. Alguns pacientes podem se sentir mal de maneira não específica durante a fase de retirada do tratamento, sentindo por exemplo, dores musculares e nas articulações. Um efeito de insuficiência de glicocorticoides deve ser suspeitado se, em casos raros, sintomas como cansaço, dor de cabeça, náuseas e vômitos podem ocorrer. Nestes casos, a administração de glicocorticoides sistêmicos pode ser necessária.

Baseado no que já foi descrito em outros produtos contendo budesonida, uma súbita cessação do tratamento não é recomendada. Um método possível de redução gradual seria administrar um comprimido por dia durante uma semana e posteriormente descontinuar o tratamento.

Um cuidado especial é requerido quando o uso de corticosteroides é considerado em pacientes com histórico de distúrbios afetivos severos ou de parentes de primeiro grau. Estas incluem depressão ou doença maníaco-depressiva e história prévia de psicose a esteroide.

Efeitos sistêmicos de esteroides podem ocorrer, particularmente quando prescritos em doses altas e por períodos prolongados. Estes efeitos podem incluir síndrome de Cushing, supressão adrenal, retardo de crescimento, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e muito raramente, uma ampla gama de efeitos psiquiátricos/comportamentais.

CORAMENT^{®MMX®} comprimidos contém lactose monoidratada e não deve ser administrado em pacientes com problemas hereditários raros como intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou mal absorção de glicose-galactose.

Estudos *in vivo* tem mostrado que a absorção de cetoconazol (um inibidor conhecido da atividade CYP3A no fígado e na mucosa intestinal), causou um aumento de várias vezes da exposição sistêmica à budesonida oral. Se o tratamento com cetoconazol em conjunto com a budesonida é indicado, a descontinuação do tratamento com budesonida deve ser considerada, caso os efeitos colaterais típicos dos glicocorticoides sistêmicos ocorram.

Após a ingestão significativa de suco de *grapefruit* (que inibe a atividade CYP3A na mucosa intestinal), a exposição sistêmica de budesonida oral aumentou em aproximadamente 2 vezes. Assim como acontece em outros fármacos primariamente metabolizados pela CYP3A, a ingestão regular de *grapefruit* ou seu suco simultaneamente com a administração de budesonida deve ser evitada (outros sucos, como o de laranja ou maçã não inibem a atividade CYP3A).

Como os corticosteroides são conhecidos por terem efeitos imunológicos de co-administração de CORAMENT^{®MMX®} comprimidos é susceptível a redução da resposta imune para vacinas.

4.4.5. INTERAÇÃO COM OUTROS MEDICAMENTOS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas.

A budesonida possui uma menor biodisponibilidade sistêmica comparada aos outros glicocorticoides, portanto, as interações medicamentosas podem ser reduzidas em relação a muitos glicocorticoides. Pacientes com um risco aumentado de interações medicamentosas incluem idosos e àqueles com insuficiência renal ou função renal.

A budesonida é metabolizada via citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Inibidores desta enzima, por exemplo, cetoconazol, itraconazol e suco de *grapefruit* aumentam a exposição sistêmica ao fármaco. A administração de budesonida concomitantemente com cetoconazol resulta em um aumento de 8 vezes da área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de budesonida, comparado com a budesonida isoladamente. A inibição pela budesonida no metabolismo de outros fármacos via CYP3A4 é improvável, pois a budesonida possui uma baixa afinidade pela enzima.

As interações com corticoides que podem apresentar um risco significativo em pacientes selecionados são aquelas com glicosídeos cardíacos (aumento do efeito devido a redução de níveis de potássio) e com diuréticos (aumento da eliminação de potássio).

Níveis elevados de plasma e efeitos de corticoides acentuados têm sido reportados em mulheres que também utilizam estrógenos ou anticoncepcionais orais. Entretanto, uma dose baixa de contraceptivos orais mais que dobrou a concentração plasmática de prednisolona oral, entretanto, não causou um efeito significativo na concentração plasmática de budesonida. Contraceptivos contendo etinilestradiol não mostraram afetar a farmacocinética da budesonida.

Embora não estudada, a administração concomitante de colestiramina ou antiácidos pode reduzir a absorção de budesonida, de forma semelhante aos outros fármacos. Portanto, essas preparações não devem ser administradas simultaneamente, mas com pelo menos 2 horas de intervalo.

Em doses recomendadas, o omeprazol não teve nenhum efeito na farmacocinética da budesonida oral, enquanto que a cimetidina teve um leve efeito, insignificante clinicamente.

INTERAÇÃO COM ALIMENTO E ÁLCOOL

A exposição sistêmica de budesonida oral, seguida de uma ingestão significativa de suco de *grapefruit*, uma fruta muito popular nos Estados Unidos, e que inibe a atividade de CYP3A predominante na mucosa intestinal, aumentou em aproximadamente duas vezes. Assim como outros medicamentos que são primariamente metabolizados através de CYP3A, a ingestão regular de *grapefruit* ou suco de *grapefruit* simultaneamente com a administração de budesonida deve ser evitada (outros sucos como o de laranja e maçã não inibem a atividade de CYP3A).

ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Não há informações que CORAMENT^{®MMX®} altera os resultados dos exames de laboratório.

4.4.6. FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Os dados sobre o uso de budesonida inalada em um grande número de grávidas expostas não indicam quaisquer efeitos adversos. Apesar da ausência de dados de resultados durante a gravidez após administração oral de budesonida, a biodisponibilidade sistêmica após a administração oral é baixa. Em experimentos animais, em grandes exposições, corticosteroides provaram ser prejudiciais. CORAMENT^{®MMX®} só deve ser utilizado durante a gravidez, se estritamente necessário.

A budesonida é excretada em pequenas quantidades no leite materno. Devido ao *clearance* rápido da budesonida, em termos teóricos, a exposição para lactentes esperada é baixa. Entretanto, não existem dados disponíveis. A decisão deve

ser tomada sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstinência da terapia com budesonida, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício terapêutico para a mulher.

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de CORAMENT^{®MMX®} na fertilidade em humanos. Não foram observados efeitos na fertilidade em ratos após tratamento com budesonida.

Em estudos realizados em ratas e coelhas grávidas, a budesonida, assim como outros glicocorticosteroides, demonstrou causar morte fetal e outras anormalidades no desenvolvimento fetal (tamanhos menores de ninhadas, retardo no crescimento fetal intrauterino e anormalidades esqueléticas). Alguns glicocorticoides foram relatados em produzir fenda palatina em animais. Não foi estabelecida a relevância destes achados em humanos.

Este medicamento está classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

FERTILIDADE

Não existem dados sobre o efeito do CORAMENT^{®MMX®} na fertilidade em humanos. Não houve efeitos na fertilidade em ratos após o tratamento com budesonida.

4.4.7. EFEITOS NA CAPACIDADE DE CONDUZIR E USAR MÁQUINAS

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do CORAMENT^{®MMX®} na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve-se considerar que podem, ocasionalmente, ocorrer tontura ou cansaço. (ver Seção 4.4.8).

4.4.8. EFEITOS ADVERSOS

A incidência de eventos adversos de CORAMENT^{®MMX®} comprimidos, em uma dose recomendada de 9 mg/dia, foi comparada com o placebo em estudos fase II e III.

A maioria dos eventos adversos relatados foi de intensidade leve a moderadas e de natureza não grave.

As reações adversas relatadas durante os estudos clínicos foram:

- **Reação comum (> 1/100 e < 1/10):** náusea, dores na porção superior do abdome, dor de cabeça, insônia, alterações de humor, redução do cortisol sanguíneo, infecção viral do trato respiratório superior por Influenza.
- **Reação incomum (> 1/10000 e < 1/100):** distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, dispepsia, sonolência, acne, ineficácia do fármaco, dores nas extremidades, síndrome cushingoide, anemia.
- **Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000):** prurido, fadiga, edema periférico.

Ocasionalmente, efeitos adversos de glicocorticoides sistêmicos podem ocorrer. Estes efeitos adversos dependem da dosagem, duração do tratamento, tratamento prévio ou concomitante com outros glicocorticosteroides e sensibilidade individual.

Os efeitos adversos da classe dos esteroides incluem:

- **Doenças na pele ou tecido subcutâneo:** exantema alérgico, estrias vermelhas, petéquias, equimoses, acne, demora na cicatrização de feridas, dermatite de contato.

- **Distúrbios no tecido musculoesquelético, conectivo e nos ossos:** necrose asséptica dos ossos (fêmur e cabeça do úmero).
- **Doenças oculares:** glaucoma, catarata.
- **Distúrbios psiquiátricos:** depressão, irritabilidade, euforia.
- **Distúrbios gastrointestinais:** queixas no estômago, úlceras duodenais, pancreatites.
- **Distúrbios nutricionais e metabólicos:** Síndrome de Cushing, face em lua cheia, obesidade troncular, redução da tolerância à glicose, diabetes *mellitus*, retenção de sódio com formação de edema, aumento da excreção de potássio, inatividade e ou/atrofia do córtex adrenal, retardo de crescimento em crianças, distúrbios de secreção de hormônios sexuais (ex: amenorreia, hirsutismo, impotência sexual).
- **Distúrbios vasculares:** hipertensão, aumento do risco de trombose, vasculite (síndrome de abstinência após terapia de longo prazo).
- **Doenças do sistema imunológico:** interferência na resposta imune (por exemplo, aumento do risco de infecções).

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Não há dados disponíveis.

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do uso do medicamento é importante. Ela permite a monitoração contínua da relação benefício/risco do medicamento. Solicita-se que os profissionais de saúde notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema nacional VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

4.4.9. SOBREDOSAGEM

Devido à baixa disponibilidade sistêmica dos comprimidos de CORAMENT^{®MMX®}, não se espera que a sobredosagem aguda, mesmo em doses muito altas, leve a uma crise clínica aguda. Em caso de sobredosagem aguda, nenhum antídoto específico está disponível. O tratamento consiste em terapia de suporte e tratamento dos sintomas.

4.5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: agentes anti-inflamatórios intestinais, corticosteroides atuando localmente.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação exato da budesonida no tratamento da RCU não é totalmente compreendido. Em geral, a budesonida inibe muitos processos inflamatórios, incluindo a produção de citocinas, a ativação de células inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e epiteliais. Em doses clinicamente equivalentes à prednisolona, a budesonida suprime significativamente menos o eixo HPA e tem impacto menor nos marcadores inflamatórios.

Os dados de estudos clínicos de farmacologia e farmacocinética indicam que o modo de ação dos comprimidos budesonida MMX[®] se baseia em uma ação local no intestino.

EFEITOS FARMACODINÂMICOS

A tecnologia de liberação prolongada da MMX® é caracterizada por uma estrutura de múltiplas matrizes coberta por um revestimento gastrorresistente que se dissolve nos fluidos intestinais com pH superior a 7.

Quando o medicamento é administrado, a camada gastro-protetora protege a forma farmacêutica durante o trânsito através do estômago e duodeno até a parte inferior do intestino. Quando a camada protetora é perdida, o fluido intestinal entra em contato com os polímeros da matriz hidrofílica, que começam a absorver líquido até que uma matriz viscosa de gel seja formada. O solvente que penetra na matriz de gel dissolve o ingrediente ativo das matrizes lipofílicas. A budesonida é então liberada no trato intestinal a uma taxa controlada em todo o cólon.

A budesonida é um glicocorticoide usado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Possui atividade anti-inflamatória tópica, mas não reduz os níveis de cortisol na mesma extensão que a metilprednisolona, prednisolona e hidrocortisona. A afinidade da budesonida pelo receptor glicocorticoide é aproximadamente 200 vezes maior do que a hidrocortisona, e aproximadamente 15 vezes maior que a prednisolona.

EFICÁCIA CLÍNICA

Dois ensaios clínicos randomizados e controlados de fase III, incluindo 1.022 pacientes com RCU ativa, leve a moderada, foram realizados em pacientes adultos. Duzentos e cinquenta e cinco (255) pacientes foram tratados durante 8 semanas com budesonida MMX® 9 mg por dia. Os pacientes incluídos não haviam feito tratamento prévio (42% ITT) ou tiveram falha na terapia com 5-ASA (58% ITT). Ambos os estudos incluíram um braço de referência, mesalazina (Asacol®) e budesonida (Entocort®), respectivamente, para demonstrar a sensibilidade do ensaio. A definição de remissão aplicada em ambos os estudos foi a pontuação UCDAI ≤ 1 , com pontuação 0 para sangramento retal e frequência de evacuações, mucosa normal (sem friabilidade) e redução de ≥ 1 ponto na pontuação endoscópica.^{13,14}

A diferença estatística em relação ao placebo foi alcançada para a budesonida MMX® 9 mg em ambos os estudos e a diferença em relação ao placebo foi de 10,4% e 12,9%, respectivamente.

Efeito do comprimido de budesonida MMX® 9 mg no Desfecho Primário:

| Estudo | % de remissão do comprimido de budesonida MMX® 9 mg | % de remissão do placebo | p = |
|--------------------|---|--------------------------|--------|
| Estudo CB-01-02/01 | 17,9 | 7,4 | 0,0143 |
| Estudo CB-01-02/02 | 17,4 | 4,5 | 0,0047 |

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

CORAMENT®MMX® não foi estudado na população pediátrica.

4.5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

ABSORÇÃO

Após a administração oral do composto micronizado simples, a absorção parece estar completa. Uma grande proporção do fármaco não formulado é absorvida pelo íleo e cólon ascendente.

A disponibilidade sistêmica da budesonida após a administração de um único comprimido de CORAMENT^{®MMX} em voluntários saudáveis foi comparada a do Entocort[®] e o resultado foi semelhante, cerca de 10%, devido ao metabolismo hepático de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas de budesonida são de aproximadamente 1,3-1,8 ng/ml 13-14 horas após a administração. A administração concomitante de comprimidos de CORAMENT^{®MMX} com alimentos não teve efeito clinicamente relevante na absorção. Demonstrou-se que não há potencial para o acúmulo do medicamento em doses repetidas.

DISTRIBUIÇÃO

A budesonida tem um alto volume de distribuição (cerca de 3 L/kg). A ligação às proteínas plasmáticas é em média 85–90%.

BIOTRANSFORMAÇÃO

A budesonida sofre extensa biotransformação no fígado em metabólitos de baixa atividade glicocorticoide. A atividade glicocorticoide dos principais metabólitos, 6-hidroxi-budesonida e 16-hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pelo CYP3A, uma subfamília do citocromo P450.

ELIMINAÇÃO

A taxa de eliminação da budesonida é limitada pela absorção. A budesonida tem uma alta depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min).

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Não existem dados ou experiência disponíveis no que diz respeito à farmacocinética dos comprimidos CORAMENT^{®MMX} na população pediátrica.

4.5.3. DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Um estudo de transposição pré-clínico de toxicologia e toxicocinética, comparando os comprimidos de CORAMENT^{®MMX} com uma formulação existente de budesonida de liberação prolongada (Entocort[®] 3 mg, cápsulas, AstraZeneca) em macacos cinomolgos, confirmou que os comprimidos CORAMENT^{®MMX} resultam em um pico de exposição retardado e na redução da exposição total em comparação com a formulação existente de budesonida, mantendo um perfil toxicológico sobreposto.

Os dados pré-clínicos demonstraram que a budesonida produz efeitos menos graves ou semelhantes a outros glicocorticoides, como aumento de peso, atrofia das glândulas adrenais e do timo e efeitos na contagem de leucócitos. Tal como acontece com outros glicocorticosteroides, e dependendo da dose, duração e das doenças em questão, estes efeitos dos esteroides também podem ser relevantes no homem.

A budesonida não teve efeitos mutagênicos em diversos testes *in vitro* e *in vivo*. Um número ligeiramente aumentado de focos hepáticos basofílicos foi observado em estudos crônicos com budesonida em ratos, e em estudos de carcinogenicidade foi observado um aumento na incidência de neoplasias hepatocelulares primários, astrocitomas (em ratos machos) e tumores de mama (em ratos fêmeas). Estes tumores são provavelmente devidos à ação específica do receptor de esteroides, aumento da carga metabólica e efeitos anabólicos no fígado, efeitos também conhecidos em estudos em ratos com outros glicocorticosteroides e, portanto, representam um efeito de classe nesta espécie.

4.6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

4.6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

NÚCLEO DO COMPRIMIDO

Celulose microcristalina;
Hiprolose;
Lactose monoidratada;
Ácido esteárico;
Lecitina de soja;
Estearato de magnésio;
Dióxido de silício.

REVESTIMENTO DE FILME DE COMPRIMIDO

Copolímero de ácido metacrílico;
Metacrilato de metila (1:2);
Talco;
Dióxido de titânio;
Citrato de trietil.

4.6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não aplicável.

4.6.3. PRAZO DE VALIDADE

24 meses.

4.6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ARMAZENAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

4.6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Os comprimidos são acondicionados em blíster de alumínio acondicionados em uma caixa de papelão.

As embalagens contêm 10, 20 ou 30 comprimidos. Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

4.6.6. PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA ELIMINAÇÃO E OUTROS MANUSEIOS

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

4.7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fabricado por:
Cosmo S.p.A.
Lainate, Itália

Importado, comercializado e registrado por:
Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48.

4.8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MS – 1.2876.0023.

4.9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

21/12/2020.

4.10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Setembro de 2021.

5 RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

CORAMENT^{®MMX} (budesonida MMX[®]). APRESENTAÇÃO COMERCIAL: Comprimido revestido de liberação modificada de 9 mg disponível em embalagens contendo 3 blisters com 10 unidades cada. **INDICAÇÕES:** Destina-se à indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente de sua formulação; pacientes menores de 18 anos de idade. Classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: utilizar com cautela em pacientes com infecções, hipertensão, diabetes mellitus (ou com história familiar de diabetes), osteoporose, úlcera péptica, glaucoma, disfunção função renal e/ou hepática ou qualquer outra condição em que o uso de glicocorticoides possa causar efeitos indesejáveis.

O tratamento com **Corament^{®MMX}** resulta em níveis sistêmicos mais baixos de esteroides do que terapias orais com glicocorticoides convencionais. A transferência da terapia com outro esteroide pode resultar em sintomas relacionados à alteração nos níveis sistêmicos de esteroides. Advertências relacionadas ao uso de corticoesteróides: supressão adrenocortical (substituição de tratamentos sistêmicos); maior susceptibilidade a infecções, inclusive com manifestações clínicas atípicas; em caso de cirurgias ou outras situações que causem stress, pode ser necessário uso de corticoesteróide sistêmico; evitar exposição a catapora e sarampo nos indivíduos que não apresentaram essas doenças; cuidado em pacientes que apresentem ou tenham antecedente de desordens afetivas severas, ou que tenham parente de primeiro grau com essa condição. A diminuição da função hepática pode alterar a eliminação de glicocorticoides, atenção à possíveis efeitos adversos sistêmicos. Ao término do tratamento, considerar a descontinuação gradual da budesonida. Contém lactose monoidratada. Administração concomitante com cetoconazol ou outros inibidores da CYP3A deve ser evitada. Pode ocorrer diminuição da resposta imune a vacinas. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** em *mulheres grávidas*, utilizar **Corament^{®MMX}** apenas se o benefício potencial justificar o potencial risco ao feto. **Lactação:** a decisão deve considerar o benefício da amamentação para criança e o benefício terapêutico para mulher. Não há dados relativos à fertilidade em humanos. **REAÇÕES ADVERSAS:** *comuns:* náusea, dor abdominal, cefaléia, insônia, alterações de humor, diminuição do cortisol sérico, infecção viral do trato respiratório superior por Influenza. *Incomuns:* Distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, dispepsia, sonolência, acne, ineficácia do fármaco, dores nas extremidades, síndrome de Cushing, anemia. *Rara:* prurido, fadiga, edema periférico. Favor consultar a bula para mais informações. **INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS E ALIMENTOS:** não foram realizados estudos para avaliação de interações medicamentosas. Evitar: inibidores potentes da CYP3A e suco de grapefruit. Risco aumentado em pacientes que utilizam glicosídeos cardíacos e diuréticos. Administrar com intervalo de pelo menos 2 horas do uso de antiácido e colestiramina. Não há informação sobre alteração de resultados de exames laboratoriais. Pode interagir com resposta imune a vacinas. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** um comprimido de 9mg via oral pela manhã, com um copo de água, com ou sem alimentos, por até 8 semanas. Não amassar ou mastigar o comprimido. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para informações completas, consultar a bula do produto. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação. Reg. MS: 1.2876.0023. Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932. Laboratórios Ferring Ltda. Praça São Marcos, 624 – CEP 05455-050 - São Paulo – SP. CNPJ: 74.232.034/0001-48. MNB_COR_COM_01-1.

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente de sua formulação; pacientes menores de 18 anos de idade. Classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não foram realizados estudos de interações medicamentosas. Evitar: inibidores potentes da CYP3A e suco de *grapefruit*. Risco aumentado em pacientes que utilizam glicosídeos cardíacos e diuréticos. Administrar com intervalo de pelo menos 2 horas do uso de antiácido e colestiramina. Não há informação sobre alteração de resultados de exames laboratoriais. Pode interagir com resposta imune a vacinas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Os eventos adversos também podem ser notificados à Ferring, via SAC: 0800 772 4656.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

6 REFERÊNCIAS

1. Bula de CORAMENT^{®MMX®}, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
2. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769-784. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2017;11:1512.
3. Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; Dec 68(Suppl 3):s1-s106.
4. Robert Löfberg. New Steroids for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1995;1:135-141.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Edsbacker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:803-821.
10. AstraZeneca. Cápsulas de Entocort EC (budesonide). Resumo das características do produto. Data de Revisão do Texto: Fevereiro de 2015. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/172/SPC>. Último acesso em: 22 de abril de 2015.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433-441.
17. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:409-418.
18. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-670.
19. Bernstein CN, Eliakim A, Fedal S et al; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:803-818.
20. 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.
21. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:841-847.
22. Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R et al. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1209-1212.
23. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384-413.
24. 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.
25. 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.
26. Lichtenstein GR and Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:338-346.
27. 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.
28. 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.
29. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
30. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75; quiz 432-3.
31. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-1048.

32. 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.
33. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427-434.
34. 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.
35. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3668-3672.
36. Sonnenberg A. Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany. *Gut*. 1989;30:367-370.
37. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
38. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504-1517.
39. 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.
40. Burisch J, Jess T, Martinato M et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-337.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Kane S, Huo D, Aikens J et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-43.
46. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1020-1024.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Siew N, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:935-950.
52. 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.
53. Food and Drug Administration (FDA) News & Events, FDA News Release (September 28, 2012) website. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm321650.htm>. Último acesso em: 11 de julho de 2013.
54. 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.
55. 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. Apresentado em: Digestive Disease Week 2012; 19-22 de maio, 2012; San Diego, CA. Abstract 943d. 2012.
56. 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. Apresentado em: Digestive Disease Week 2012; 19-22 de maio, 2012; San Diego, CA. Abstract Su2080. 2012.
57. 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. Apresentado em: Digestive Disease Week 2012; 19-22 de maio, 2012; San Diego, CA. Abstract 943b. 2012.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Cynthia W. Ko, Siddharth Singh, Joseph D. Feuerstein, Corinna Falck-Ytter, Yngve Falck-Ytter, and Raymond K. Cross. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156:748-764.
62. Dr. Falk Pharma. Cápsulas de Budenofalk (budesonida). Resumo das características do produto. Data de revisão do texto: Setembro de 2010. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16908/SPC>. Último acesso em: 30 de agosto de 2021.
63. AstraZeneca. Entocort (budesonida). Resumo das características do produto. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351348552201755/?nomeProduto=entocort>. Último acesso em: 8 de setembro de 2021.
64. Dr. Falk Pharma. Espuma retal Budenofalk (budesonida). Resumo das características do produto. Data de revisão do texto: Setembro de 2012. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18725/SPC/Budenofalk+2mg+dose+rectal+foam/>. Último acesso em: 08 de setembro de 2021.
65. 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.

66. 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.
67. Katz S. The Practical Use of Corticosteroids in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Practical Gastroenterology.* 2005;14-25.
68. 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.
69. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:803-823.
70. 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.
71. IMPACT 2010-2011 Crohn's and Ulcerative Colitis Patient Life Impact Survey. Apresentação disponível em: <http://efcca-solutions.net/european.php>. Último acesso em: 3 de junho de 2013.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007698.
76. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD000296.
77. Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:419-428.
78. Marin-Jimenez I, Pena AS. Budesonide for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:362-373
79. 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.
80. Tenjarla S, Romasanta V, Zejdner 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.
81. 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.
82. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:577-585.
83. 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.
84. 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.
85. 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. Apresentação na Digestive Disease Week; 9–22 de maio; San Diego, Califórnia. Abstract Su2088. 2012.
86. 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. Apresentação na Digestive Disease Week; 9–22 de maio; San Diego, Califórnia. Abstract Su2087. 2012.
87. 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. Apresentação na Digestive Disease Week; 19–22 de maio; San Diego, Califórnia. Abstract Tu1252. 2012.
88. Randomized Placebo Controlled Trial of Budesonide MMX® 9 mg in Patients With Ulcerative Colitis Currently on a 5-ASA. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532648>. Último acesso em: 16 de julho de 2013.
89. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* 1989;298:82-86.
90. Travis SP, Higgins PD, Orchard T et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:113-124.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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. Pôster P0310 no 20º Congresso UEGW, Amsterdã, Holanda, 20-24 de outubro de 2012.
95. Danese S, Hart A et al. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX (Cortiment MMX) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterology Journal.* 2019, Vol. 7(9) 1171 – 1182.

LISTA DE ABREVIACÕES

| | |
|------------------------|---|
| 5-ASA | Ácido 5-Amino Salicílico |
| %PTF | Porcentagem de flutuação de pico |
| ACG | American College of Gastroenterology [Faculdade Americana de Gastroenterologia] |
| AGA | American Gastroenterological Association [Associação Americana de Gastroenterologia] |
| EA | Eventos adversos |
| AUC | Área sob a curva de concentração-tempo de plasma |
| AUC ₄₈ | Área sob a curva de concentração-tempo de plasma a partir da administração até a última observação (48 horas) |
| AUC _∞ | Área sob a curva de concentração-tempo de plasma extrapolada até o infinito |
| AUC _{ss} | Área sob a curva de concentração-tempo de plasma durante a dosagem selecionada; intervalo em estado estacionário calculado com o método trapezoidal |
| CAI | Índice de Atividade Clínica |
| C _{média} | Valor médio ou média da concentração do medicamento em estado estacionário |
| CD | Doença de Crohn |
| CI | Intervalo de confiança |
| CIR | Liberação ileal controlada |
| C _{máx} | Concentração máxima de plasma |
| CMH | Cochran Mantel-Haenszel |
| C _{ss máx} | Concentração máxima de plasma no estado estacionário |
| C _{ss mín} | Concentração mínima de plasma no estado estacionário |
| ECCO | European Crohn's and Colitis Organisation [Organização Europeia de Colite e Doença de Crohn] |
| DII | Doença inflamatória intestinal |
| GI | Gastrointestinal |
| IE | Índice endoscópico |
| mITT | Intenção modificada de tratar |
| MMX | Múltiplas matrizes |
| MPC | Cortisol plasmático matinal |
| MRT | Tempo médio de residência |
| SAE | Evento adverso grave |
| DP | Desvio Padrão |
| TEAE | Eventos adversos emergentes do tratamento |
| T _{meia-vida} | Meia-vida de eliminação |
| T _{lag} | Tempo para detectar a concentração do medicamento no plasma |

| | |
|------------------------------|---|
| $T_{\text{máx}}$ | Tempo para atingir a concentração máxima no plasma |
| TNF | Fator de necrose tumoral |
| $T_{\text{ss}_{\text{máx}}}$ | Momento no qual $C_{\text{ss}_{\text{máx}}}$ é atingida |
| RUC | Retocolite ulcerativa |
| UCDAI | Índice de Atividade da Doença de Retocolite Ulcerativa |
| WGO | Organização Mundial de Gastroenterologia |



CORAMENT[®]MMX[®]
budesonida

BR-COR-2100004 SET/21

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624 05455-050
(11) 3024.7500 • São Paulo • SP • sicbr@ferring.com

