



**Corament®MMX®**

**Laboratórios Ferring Ltda.**

**Comprimidos revestidos de liberação modificada  
9 mg**

**budesonida****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Corament®MMX®**

budesonida

**APRESENTAÇÃO**

**Corament®MMX®** comprimidos revestidos de liberação modificada de 9 mg disponível em embalagens contendo 3 blisters com 10 unidades cada.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

**Corament®MMX®** comprimidos revestidos de liberação modificada de 9 mg:

Cada comprimido revestido de liberação modificada contém:

budesonida ..... 9 mg

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, lactose monoidratada, ácido esteárico, lecitina de soja, estearato de magnésio, dióxido de silício, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila (1:2), talco, dióxido de titânio e citrato de trietila.

**Corament®**, Ferring e o logo Ferring Pharmaceuticals são marcas registradas da Ferring B.V.

**MMX®** tecnologia de revestimento para liberação colônica é licenciada por Cosmo Technologies Ltda. Dublin, Irlanda.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

**Corament®MMX®** está destinado à indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> CID X: K.51 - Colite ulcerativa.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Dois estudos randomizados<sup>1,2</sup>, controlados, fase III, foram realizados em pacientes adultos com retocolite ulcerativa leve a moderada. Uma rigorosa definição de remissão foi aplicada em ambos os estudos, ou seja, a pontuação UCDAI  $\leq 1$ , com pontuação 0 de sangramento retal e frequência de evacuações, mucosa normal (sem friabilidade) e redução de  $\geq 1$  da pontuação no escore de endoscopia. Através dos dois estudos, 1022 pacientes com retocolite ulcerativa leve a moderada foram randomizados, dos quais 255 pacientes foram tratados durante 8 semanas com um comprimido de **Corament®MMX®** 9 mg por dia. Ambos os estudos demonstraram uma remissão estatisticamente significativa ( $p= 0,0143$  e  $p= 0,0047$ ) no escore UCDAI versus o placebo. A resolução dos sintomas estatisticamente significativa também foi demonstrada em relação ao placebo em ambos os estudos. Adicionalmente, os níveis de resposta foram numericamente superiores aos produtos com ativos comparadores, Entocort® e Asacol®.

Houve predomínio de pacientes com pancolite e colite extensa nestes estudos, o que implica que os comprimidos de **Corament®MMX®** são efetivos no tratamento de retocolite ulcerativa, independentemente da localização anatômica da doença.

Efeito de **Corament®MMX®** 9mg comprimidos no endpoint primário:

Estudo	Remissão % <b>Corament®MMX®</b> 9 mg comprimidos	Remissão % Placebo	P=
Estudo CORE I	17,9	7,4	0,0143
Estudo CORE II	17,4	4,5	0,0047

1.Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® 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.

2.Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX® in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433-441.

### Dados pré-clínicos de segurança

Um estudo pré-clínico de transposição de toxicologia e toxicocinética, comparando **Corament®MMX®** comprimidos com uma formulação de liberação prolongada de budesonida (Entocort® EC 3mg cápsulas, AstraZeneca) em macacos cinomolgos confirmou que **Corament®MMX®** comprimidos resulta em um pico de exposição atrasada e uma exposição total reduzida, comparada a outra formulação de budesonida, mantendo ao mesmo tempo, perfis toxicológicos sobreponíveis.

Dados pré-clínicos demonstraram que a budesonida apresenta efeitos similares, ou menos severos, em relação aos outros glicocorticoides, tais como aumento de peso, atrofia nas glândulas adrenais e timo, efeitos na quantidade de leucócitos. Assim como outros glicocorticoides, e dependendo da dose, duração da exposição e as doenças correlatas, estes efeitos relacionados aos esteroides podem também ser relevantes no homem.

A budesonida não demonstrou efeitos mutagênicos em estudos in vitro e in vivo. Um pequeno aumento no número de focos de basófilos hepáticos foi observado em estudos em ratos com budesonida, e em estudos de carcinogenicidade foi observado um aumento da incidência de neoplasmas hepatocelulares, astrocitomas (em ratos machos) e tumores mamários (ratas fêmeas). Estes tumores ocorrem, provavelmente, devido à ação específica do receptor esteroide, aumento de carga e efeitos anabólicos no fígado, efeitos que também são conhecidos de estudos em ratos com outros glicocorticosteroides e, portanto, representam um efeito da classe farmacológica nesta espécie.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação:

O exato mecanismo de ação da budesonida no tratamento de retocolite ulcerativa ainda não é totalmente compreendido. De forma geral, a budesonida inibe muitos processos inflamatórios incluindo a produção de citocinas, ativação de células inflamatórias e expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e epiteliais. Em doses clinicamente equivalentes à de prednisolona, a budesonida traz uma supressão do eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal) significativamente menor e possui um impacto mínimo nos marcadores inflamatórios.

Dados de estudos farmacológicos e farmacocinéticos indicam que o modo de ação dos comprimidos de **Corament®MMX®** é baseado em uma ação local no intestino.

### **Propriedades farmacodinâmicas:**

A tecnologia de liberação modificada MMX® é caracterizada por uma estrutura multi-matriz coberta por um revestimento gastrorresistente que se dissolve em fluidos intestinais com pH maior que 7.

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

A budesonida é um glicocorticoide utilizado no tratamento da doença inflamatória intestinal. Possui atividade anti-inflamatória tópica, mas não reduz os níveis de cortisol na mesma extensão que os glicocorticoides sistêmicos.

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **Absorção oral:**

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

A disponibilidade sistêmica de budesonida, após uma administração única de **Corament®MMX®** comprimidos em voluntários saudáveis foi comparada com a de Entocort® e o resultado foi semelhante, cerca de 10%, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. As concentrações plasmáticas máximas da budesonida são de aproximadamente 1,3-1,8 ng/mL em 13 a 14 horas após a administração. A administração concomitante de comprimidos de **Corament®MMX®** com alimentos teve um mínimo efeito clinicamente relevante na absorção. Foi demonstrado que não existe um potencial para a acumulação do fármaco em dosagens repetidas.

#### **Distribuição:**

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

#### **Biotransformação:**

A budesonida sofre biotransformação extensa no fígado em metabólitos de baixa atividade glicocorticoide. A atividade glicocorticoide dos principais metabólitos, 6β-hidróxi-budesonida e 16α-hidróxi-prednisolona, é menor do que 1% da atividade de budesonida. O metabolismo da budesonida é primariamente mediado pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450.

#### **Eliminação:**

A eliminação de budesonida é limitada pela absorção. A budesonida possui um alto clearance sistêmico (aproximadamente 1,2L/min).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Corament®MMX®** é contraindicado se houver hipersensibilidade ao princípio ativo (budesonida) ou a qualquer um de seus excipientes (veja o item **COMPOSIÇÃO**).

**Corament®MMX®** contém lecitina (óleo de soja). Se um paciente é hipersensível a amendoim ou soja, este medicamento não deve ser utilizado.

**Corament®MMX® é contraindicado para menores de 18 anos de idade.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**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 possa 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 suscetibilidade a infecções e a severidade das mesmas. A apresentação clínica pode ser atípica e infecções graves como sepse e tuberculose podem estar mascaradas, podendo atingir estágios avançados antes de serem reconhecidas.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

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 deve-se consultar o médico. A imunização passiva com imunoglobulina varicela zoster (VZIG) é necessária após exposição de 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 humana 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 evidenciado pela disponibilidade sistêmica em pacientes com cirrose hepática avançada.

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

Quando o tratamento for descontinuado, pode ser útil reduzir gradativamente a dose a critério médico. 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 suscitado se, em casos raros, sintomas como cansaço, dor de cabeça, náuseas e vômitos ocorrerem. 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 toranja (grapefruit) (que inibe a atividade CYP3A na mucosa intestinal), a exposição sistêmica de budesonida oral aumentou aproximadamente 2 vezes. Assim como acontece em outros fármacos primariamente metabolizados pela CYP3A, a ingestão regular de toranja (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, a coadministração de **Corament®MMX®** comprimidos pode reduzir a resposta imune às vacinas.

### **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 criança e o benefício terapêutico para 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.**

### **Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito de **Corament®MMX®** na capacidade dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, durante estas atividades, deve ser levado em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas e cansaço.

### **Uso em idosos e crianças**

A segurança e eficácia de **Corament®MMX®** comprimidos em crianças de 0 a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis no momento, portanto o uso em crianças não é recomendado até que mais dados estejam à disposição.

Para o uso em idosos, não é recomendado nenhum ajuste especial de dosagem. Entretanto, a experiência do uso de **Corament®MMX®** em idosos é limitada.

O uso de esteroides pode levar a resultados positivos em testes de doping. **Este medicamento pode causar doping.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas.

A budesonida é primeiramente metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). São inibidores desta enzima, como por exemplo, cetoconazol, itraconazol, inibidores da protease do HIV (incluindo produtos contendo cobistat) e suco de toranja (grapefruit). Tratamento concomitante com inibidores de CYP3A4 poderá aumentar a exposição sistêmica à budesonida várias vezes com risco de efeitos adversos sistêmicos (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício seja maior que o risco de efeitos adversos sistêmicos de corticosteroides, nesses casos os pacientes devem ser monitorados para eventuais efeitos adversos sistêmicos de corticosteroides. Se o tratamento for combinado, o período entre as doses das medicações deve ser o mais longo possível e a redução da dose de budesonida também pode ser considerada. É improvável que a budesonida iniba outros fármacos metabolizados via CYP3A4, já que a budesonida possui uma baixa afinidade pela enzima.

O tratamento concomitante com indutores da CYP3A4, como a carbamazepina pode reduzir a exposição à budesonida, o que pode exigir um possível aumento de dose.

Interações dos corticoides que podem apresentar risco significativo em determinados pacientes são com glicosídeos cardíacos (que aumentam o efeito devido à redução dos níveis de potássio) e com diuréticos (aumento da eliminação de potássio).

Níveis plasmáticos elevados e efeitos acentuados de corticoides têm sido reportados em mulheres que também estão em tratamento com estrógenos ou contraceptivos orais combinados de baixa dosagem.

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 entre elas.

Em doses recomendadas, o omeprazol não afetou a farmacocinética da budesonida oral, já a cimetidina apresentou um leve efeito, mas clinicamente insignificante.

### **Interação com alimento**

A exposição sistêmica de budesonida oral, seguida de uma ingestão significativa de suco de toranja (grapefruit), uma fruta muito popular nos Estados Unidos, que inibe a atividade de CYP3A4 predominante na mucosa intestinal, aumentou em aproximadamente duas vezes. Assim como outros medicamentos que são primariamente metabolizados através de CYP3A4, a ingestão regular de toranja (grapefruit) ou suco de toranja (grapefruit) simultaneamente com a administração de budesonida deve ser evitada (outros sucos como o de laranja e maçã não inibem a atividade de CYP3A4).

### **Alterações de exames laboratoriais**

Não há informações que **Corament®MMX®** altere os resultados dos exames de laboratório.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Corament®MMX®** deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Nestas condições permanece viável para uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

Comprimidos brancos a quase brancos (off white), redondos, biconvexos, com aproximadamente 9,5mm de diâmetro e aproximadamente 4,7 mm de espessura, gravado em um dos lados com “MX9”.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**CORAMENT®MMX® COMPRIMIDO NÃO DEVE SER MASTIGADO.**

O comprimido deve ser administrado de manhã, com ou sem alimentos, com um copo de água e não deve ser partido, amassado ou mastigado, pois a película de revestimento destina-se à garantia de uma liberação prolongada.

### **Posologia:**

9mg pela manhã (1 comprimido), por até 8 semanas.

Quando o tratamento for descontinuado, pode ser conveniente a redução gradativa da dose a critério médico (ver detalhes em 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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 moderada 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 ( $> 1/1.000$  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, pancreatrites.

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).

**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.**

## 10. SUPERDOSE

Devido à baixa disponibilidade sistêmica de **Corament®MMX®** comprimidos, não é esperado que uma superdosagem, mesmo doses muito elevadas, leve a uma crise clínica aguda. Não há um antídoto específico para superdose. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

## DIZERES LEGAIS

MS – 1.2876.0023

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana  
CRF/SP 38.932

**Fabricado por:** Cosmo S.p.A.

Lainate, Itália

**Importado por:** Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 - São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/06/2022.**

SAC: 0800 772 4656

[www.ferring.com.br](http://www.ferring.com.br)

CCDS v2.0, 09/08/2017

BUL\_COT\_COM\_VPS\_02-1





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados de Alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
Data da submissão	Emitido no momento da submissão	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NI	NI	NI	NI	Identificação do medicamento Resultados de eficácia Características farmacológicas Contraindicações Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento Superdose Dizeres legais	VPS	9 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30
13/05/2022	2721372/22-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2014	0999807/14-1	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	21/12/2020	Todos	VP/VPS	9 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30