

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entocord 3 mg cápsulas de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 3 mg de budesónida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula de Entocord contiene 294,4 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación modificada.

Cápsulas de gelatina dura con un cuerpo opaco, de color gris claro y una tapa opaca, de color rosa. La tapa está impresa de forma radial en color negro con CIR 3 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn leve o moderada que afecte al íleon y/o al colon ascendente.

Inducción de la remisión de colitis microscópica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Enfermedad de Crohn activa: La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es de 9 mg, administrados una vez al día por la mañana, durante un periodo de hasta 8 semanas. El efecto completo se alcanza habitualmente en el plazo de 2-4 semanas.

Colitis microscópica activa: La dosis diaria recomendada es de 9 mg, administrados una vez al día por la mañana, hasta que se alcance la remisión, durante un periodo de hasta 8 semanas. La remisión clínica se puede alcanzar en un plazo de 2 a 6 semanas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn activa: La experiencia con Entocord cápsulas en niños es limitada. Ver sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”.

La dosis diaria recomendada en niños de 8 años de edad en adelante, con un peso corporal de más de 25 kg, en la enfermedad activa leve a moderada es de 9 mg administrados una vez al día por la mañana, durante un periodo de hasta 8 semanas. Una vez que se ha obtenido el control de los síntomas, el tratamiento deberá ajustarse a la dosis efectiva más baja.

Colitis microscópica activa: La seguridad y eficacia en la colitis microscópica no se ha establecido en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada: La misma dosis que para los adultos. Sin embargo, la experiencia con Entocord cápsulas en personas de edad avanzada es limitada. El tratamiento con Entocord cápsulas deberá reducirse gradualmente antes de su suspensión

Forma de administración

Las cápsulas deberán ingerirse enteras con agua. Para niños y adultos con dificultad para tragar, se pueden abrir las cápsulas e ingerir su contenido después de mezclarlo con una cucharada de compota de manzana. Es importante que el contenido de las cápsulas no sea triturado ni masticado

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pueden producirse algunos de los efectos secundarios asociados a los corticosteroides sistémicos, tales como el glaucoma.

Debe tenerse precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma o con cualquier otra condición en la que los glucocorticosteroides puedan causar efectos secundarios.

Cuando se sustituye un tratamiento glucocorticoesteroide sistémico con un mayor efecto sistémico por Entocord cápsulas, los pacientes podrían presentar supresión adrenocortical. Por tanto, se podría considerar la monitorización de la función adrenocortical en estos pacientes y se debe reducir cuidadosamente la dosis de esteroide sistémico.

Durante la fase de interrupción del tratamiento, algunos pacientes se sienten mal de modo inespecífico, por ejemplo, dolor en músculos y articulaciones. Se debe sospechar un efecto glucocorticoesteroide general insuficiente si, en raros casos, aparecen síntomas tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos es necesario a veces un incremento temporal de la dosis de glucocorticosteroides sistémicos.

Los glucocorticosteroides pueden reducir la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) al estrés. En situaciones en las que los pacientes deban ser sometidos a cirugía u otras situaciones de estrés, se recomienda suplementar con un glucocorticoesteroide sistémico.

A veces, la sustitución del tratamiento glucocorticoesteroide sistémico con un mayor efecto sistémico por Entocord cápsulas desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema que estaban controladas previamente por el fármaco sistémico.

La varicela y el sarampión pueden tener un desarrollo más grave en pacientes bajo tratamiento oral con glucocorticosteroides. En pacientes que no hayan padecido dichas enfermedades, deberá tenerse especial precaución para evitar la exposición. En caso de haber estado expuestos a un posible contagio, podría estar indicada una terapia con inmunoglobulina varicela zoster (IGVZ) o una mezcla de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), según convenga. En caso de presentar varicela, puede considerarse la posibilidad de un tratamiento con agentes antivirales.

La función hepática reducida podría afectar a la eliminación de glucocorticosteroides. La función hepática comprometida afectó a la farmacocinética tras la ingestión oral de budesónida como se evidenció por el

incremento de la disponibilidad sistémica. Sin embargo, la farmacocinética de budesónida por vía intravenosa fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos.

En estudios “in vivo” se ha demostrado que la administración oral de ketoconazol (un conocido inhibidor de la actividad de CYP3A4 en el hígado y en la mucosa intestinal, ver también sección 4.5) incrementó en varias veces la exposición sistémica a budesónida oral. Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4, incluyendo ketoconazol y productos que contienen cobicistat, aumenten el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio sobrepase el elevado riesgo de producirse efectos de corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados por efectos secundarios de corticosteroides sistémicos. Tras la ingesta abundante de zumo de pomelo (el cual inhibe la actividad de CYP3A4 especialmente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica para budesónida oral aumentó aproximadamente al doble. Como con otros fármacos que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4, debe evitarse la ingestión regular de pomelo o de su zumo junto con la administración de budesónida (otros zumos tales como el zumo de naranja o de manzana no inhiben CYP3A4). Ver también la sección 4.5.

Cuando Entocord cápsulas se utiliza de forma crónica en dosis excesivas, podrían aparecer efectos glucocorticosteroides sistémicos tales como hipercorticalismo y supresión suprarrenal.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Entocord contiene sacarosa y sodio:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

Influencia en el crecimiento

Se recomienda monitorizar regularmente la estatura de los niños en tratamiento prolongado o a largo plazo con corticoesteroides. La terapia debe reevaluarse si el crecimiento se ralentiza. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios de la terapia con corticoesteroides frente al posible riesgo de ralentización del crecimiento. No se han realizado estudios a largo plazo en niños tratados con Entocord cápsulas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha notificado elevación de los niveles plasmáticos y aumento de los efectos de los corticosteroides en mujeres en tratamiento también con estrógenos o anticonceptivos orales. Sin embargo, una combinación de bajas dosis de anticonceptivos orales que ocasionó una elevación por encima del doble de la concentración plasmática de prednisolona oral, no tuvo efecto significativo sobre la concentración plasmática de budesónida administrada por vía oral.

A las dosis recomendadas, omeprazol no afectó a la farmacocinética de budesónida administrada por vía oral, mientras que cimetidina tuvo un ligero efecto, aunque clínicamente no significativo.

El metabolismo de budesónida está mediado principalmente por CYP3A4, un subgrupo del citocromo 450.

Los inhibidores de esta enzima, ej. ketoconazol, itraconazol e inhibidores de la VIH proteasa, pueden por tanto incrementar varias veces la exposición a budesónida, ver sección 4.4. Debe evitarse esta combinación ya que no hay datos que avalen una recomendación de posología. Si no fuese posible, el periodo entre los tratamientos debería ser lo más largo posible y además podría considerarse una reducción de la dosis de budesonida.

Es improbable que budesónida inhiba el metabolismo de otros fármacos mediante CYP3A4, ya que budesónida presenta una baja afinidad por este enzima.

El tratamiento concomitante con inductores del CYP3A, tales como carbamazepina, puede reducir la exposición a budesónida, pudiendo requerirse un aumento de dosis.

Se han observado concentraciones plasmáticas elevadas y aumento del efecto de los corticoides en mujeres que están siendo tratadas con estrógenos y anticonceptivos esteroideos, pero no se han observado tales efectos con budesónida y la administración concomitante de anticonceptivos oral en combinación a dosis bajas.

La inhibición de CYP3A4 mediada, por ejemplo, por el ketoconazol y el zumo de pomelo puede, sin embargo, incrementar la exposición sistémica a budesónida. Ver sección.4.4

A causa de que la función suprarrenal puede ser suprimida, el test de estimulación ACTH para el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria puede mostrar resultados falsos (valores bajos).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

En animales gestantes, la administración de budesónida, como otros glucocorticosteroides, está asociada con anomalías en el desarrollo fetal. No se han establecido las implicaciones que estos hallazgos puedan tener en humanos. Al igual que con otros fármacos, la administración de Entocord cápsulas durante el embarazo requiere que se consideren los beneficios para la madre frente a los riesgos para el feto.

En un estudio farmacocinético la dosis diaria estimada en los lactantes fue el 0,3% de la dosis diaria materna para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en 1/600 de las concentraciones observadas en el plasma materno, suponiendo una biodisponibilidad oral completa del lactante. Las concentraciones de budesónida en muestras de plasma de lactantes fueron inferiores al límite de cuantificación.

Basados en los datos de budesónida inhalada y en el hecho de que muestre unas propiedades farmacocinéticas lineales en los intervalos de dosis terapéuticas tras su administración inhalada, la exposición tras las administraciones oral y rectal de budesónida a dosis terapéuticas se prevé baja en el lactante.

Estos datos apoyan el uso continuado de la administración oral y rectal de budesónida durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Entocord cápsulas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter no grave.

Se podrían producir efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos (características cushingoides y reducción en la velocidad de crecimiento). Estos efectos secundarios son dependientes de la dosis, del tiempo de tratamiento, de la ingesta concomitante y previa de glucocorticosteroides y de la sensibilidad individual. Otras reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos con Entocord cápsulas incluyen dispepsia, calambres musculares, temblor, palpitaciones, visión borrosa, reacciones cutáneas (urticaria, exantema), trastornos menstruales, hipopotasemia y cambios en el comportamiento tales como nerviosismo, insomnio y cambios de humor.

En los estudios clínicos se ha demostrado que la frecuencia de los efectos secundarios asociados a los glucocorticosteroides se reduce sustancialmente (aproximadamente a la mitad) con Entocord cápsulas en comparación con prednisolona a dosis terapéuticamente equivalentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la incidencia de reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema (SOC)	Frecuencia	Reacción
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Trastornos cushingoides
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa (ver también sección 4.4), glaucoma, cataratas incluyendo subcapsular
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Muy raras	Calambres Retraso en el crecimiento
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Temblor, hiperactividad psicomotora
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Cambios en el comportamiento tales como nerviosismo, insomnio, cambios de humor y depresión Ansiedad Agresión
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Trastornos menstruales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Raras	Reacciones cutáneas (urticaria y exantema) Equimosis

La mayoría de las reacciones adversas mencionadas en esta ficha técnica también se pueden reportar con otros tratamientos con glucocorticoides.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Los informes de toxicidad aguda y/o fallecimiento tras la sobredosis con glucocorticosteroides son raros. Por tanto, no cabe esperar que la sobredosis aguda con Entocord cápsulas, incluso con dosis excesivas, ocasione problemas de carácter clínico. En el caso de sobredosis aguda, no se dispone de antídoto específico. El tratamiento consiste en un lavado gástrico inmediato o emesis seguido de terapia de soporte y sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoides de acción local, código ATC: A07EA06

Efecto antiinflamatorio tópico

No se conoce completamente el mecanismo exacto de acción de los glucocorticosteroides en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Probablemente tengan importancia las acciones antiinflamatorias, tales como la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación y la inhibición de las respuestas inmunes mediadas por las citoquinas.

Datos obtenidos en estudios de farmacología clínica y en ensayos clínicos controlados indican que Entocord cápsulas actúa de forma tópica. Budesónida es un glucocorticosteroide dotado de un elevado efecto antiinflamatorio local. Esto está apoyado por una eficacia similar, pero con un impacto significativamente menor sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y los marcadores sistémicos de la inflamación, en comparación con la prednisolona.

Colitis microscópica:

Colitis colágena

Dos estudios de inducción aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de seis y ocho semanas de duración respectivamente investigaron el efecto clínico e histológico de Entocord 9 mg/día en el tratamiento de la colitis colagenosa. En el primer estudio, 23 pacientes fueron asignados al azar a Entocord 9 mg/día y 22 pacientes a placebo durante 6 semanas. La tasa de remisión clínica fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en el grupo de Entocord que en el grupo de placebo (PP: 86,9% vs. 13,6%; ITT: 76,9% vs. 12,0%). Se observó mejoría histológica en 14 pacientes del grupo de Entocord (60,9%) y en un paciente del grupo de placebo (4,5%; $p < 0,001$). En el segundo estudio, 10 pacientes fueron asignados al azar a Entocord durante 8 semanas (9 mg/día 4 semanas, 6 mg/día 2 semanas y 3 mg/día 2 semanas) y 10 al placebo. Los 10 pacientes que recibieron Entocord tuvieron una respuesta clínica en comparación con dos en el grupo de placebo ($p < 0,001$). En el grupo de budesónida, el peso de las heces se redujo de 574 g/día a 200 g/día y la frecuencia de deposiciones se redujo de 6,2/día a 1,9/día ($p < 0,01$). El grado de inflamación histológica en la mucosa sigmoidea y el grosor de la capa de colágeno se redujeron significativamente. Se encontró una correlación entre el grado de inflamación así como el grosor de la capa de colágeno y el peso de las heces. No se reportaron efectos adversos. Ocho de cada diez pacientes tuvieron una recaída de los síntomas 8 semanas después de parar el tratamiento.

Colitis linfocítica

La eficacia y seguridad para inducción de la remisión en colitis linfocítica se evaluó en un estudio aleatorio, doble ciego controlado por placebo en 15 pacientes con colitis linfocítica. Once pacientes fueron tratados con Entocord 9 mg/día y cuatro pacientes recibieron placebo durante 8 semanas. Se observó una respuesta clínica (definida como una mejora de al menos el 50% en la frecuencia de las evacuaciones intestinales) en el 25% del grupo de placebo frente al 91% en el grupo de Entocord ($p=0,03$).

Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas en 48 niños de 6 a 16 años de edad, con enfermedad de Crohn activa leve a moderada, se administraron 9 mg de Entocord cápsulas, una vez al día, durante 8 semanas, seguidos de 6 mg, una vez al día, durante 4 semanas; obteniéndose resultados similares al tratamiento con prednisolona 1 mg/kg durante 4 semanas seguidas de un periodo de disminución gradual de la dosis de 8 semanas.

El estudio D9422C0001 era un estudio abierto y no controlado, diseñado para evaluar Entocord en 108 pacientes pediátricos (niños y adolescente de 5 a 17 años de edad) diagnosticados con enfermedad de Crohn leve a moderada del íleon y/o colon ascendente. La duración media de la exposición al tratamiento con Entocord fue de 58 días (oscila entre 5 a 90 días). Los pacientes fueron tratados con Entocord oral una vez al día según su peso corporal, los pacientes con un peso ≤ 25 kg recibieron 6 mg una vez al día durante 8 semanas; los pacientes con un peso > 25 kg recibieron 9 mg una vez al día durante 8 semanas. Durante las 8 semanas de tratamiento hubo una reducción de la puntuación media (\pm SD) del PCDAI, de 19,1 ($\pm 10,1$) a 9,1 ($\pm 8,5$), indicando una mejora sobre la actividad de la enfermedad; con una mejora de la puntuación media (\pm SD) del IMPACT 3 de 132,1 ($\pm 18,8$) a 140,9 ($\pm 16,9$). Las reacciones adversas fueron observadas con una frecuencia y severidad similar a las observadas en adultos y en su mayoría estaban relacionadas con la enfermedad de Crohn, la pubertad y los posibles efectos adversos relacionados con los glucocorticoides.

El estudio D9422C00002 era un estudio abierto y no comparativo, diseñado para evaluar Entocord 6 mg, administrado una vez al día, como tratamiento de mantenimiento en 50 pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad) diagnosticados con la enfermedad de Crohn leve a moderada del íleon y/o colon ascendente, que estaban en remisión clínica ($\text{PCDAI} \leq 10$). El tratamiento consistía en una fase de mantenimiento de 12 semanas de duración con 6 mg una vez al día, y una fase de disminución de 2 semanas de duración con 3 mg una vez al día. La duración media de la exposición al tratamiento con Entocord fue de 98,5 días (oscila entre 11 a 135 días). La mayoría de los pacientes permanecieron en la fase de remisión clínica, ya que no hubo cambios importantes en la media de puntuación compuesta PCDAI o la puntuación del IMPACT 3. La media (SD) del PCDAI fue de 4,85 (3,62) al inicio y de 6,89 (8,08) después de 12 semanas de tratamiento de mantenimiento con 6 mg de Entocord al día. Al mismo tiempo, la puntuación media del IMPACT 3 fue de 145,62 (12,43) y 146,98 (15,48), respectivamente. Las reacciones adversas fueron observadas con una frecuencia y severidad similar a las observadas en adultos y en su mayoría estaban relacionadas con la enfermedad de Crohn, la pubertad y los posibles efectos adversos relacionados con los glucocorticoides.

Función del eje HHS (hipotálamo-hipófiso-suprarrenal)

A las dosis recomendadas, Entocord cápsulas causa un efecto significativamente menor que prednisolona a dosis diarias de 20-40 mg sobre el cortisol plasmático matutino, sobre el cortisol plasmático de 24 horas (AUC 0-24 h) y sobre el cortisol en orina de 24 horas. Asimismo, los análisis de la ACTH han demostrado que Entocord cápsulas, en comparación con prednisolona, ejerce un impacto significativamente menor sobre la función suprarrenal. Los niños con enfermedad de Crohn presentan una exposición sistémica y una supresión de cortisol ligeramente más elevadas que los adultos con enfermedad de Crohn.

No se han realizado estudios a largo plazo en niños tratados con Entocord cápsulas. En un estudio que evalúa el efecto de Entocord cápsulas sobre la supresión de cortisol en 8 niños (rango de 9 a 14 años) y 6 adultos, la administración oral de 9 mg de Entocord cápsulas durante 7 días condujo a una supresión de cortisol media (\pm SD) del 64% ($\pm 18\%$) en niños y un 50% ($\pm 27\%$) en adultos con respecto a los valores

basales. No se ha informado de hallazgos clínicamente relevantes relativos a la seguridad. (Estudio 08-3044).

Un estudio realizado en niños con enfermedad de Crohn de leve a moderada ($CDAI \geq 200$) comparó la actividad de Entocord cápsulas a dosis de 9 mg una vez al día con la misma de prednisolona, administradas a dosis decrecientes, empezando desde 1 mg/kg. 22 pacientes fueron tratados con Entocord cápsulas y 26 pacientes fueron tratados con el medicamento de referencia prednisolona. Tras 8 semanas de tratamiento, el 70,8% de los pacientes tratados con prednisolona alcanzaron el objetivo ($CDAI \leq 150$), en comparación con el 54,5% de los sujetos tratados con Entocord; la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,13$). Durante el estudio, se observaron efectos adversos en un 96% de los pacientes tratados con prednisolona y en un 91% de los pacientes tratados con Entocord. La naturaleza de estos efectos adversos fue similar en ambos brazos del estudio, pero la incidencia de efectos adversos relacionados con los glucocorticoides (tales como acné y cara de luna) fue más baja en pacientes tratados con Entocord. (Estudio SD-008-3037)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Entocord cápsulas se presenta como cápsulas de gelatina con gránulos gastrorresistentes de liberación prolongada para uso oral. Los gránulos son prácticamente insolubles en el jugo gástrico y poseen propiedades de liberación prolongada ajustadas para liberar budesónida desde el intestino delgado y a través del colon. Tras la administración oral de budesónida micronizada pura, la absorción es rápida y parece ser completa. Tras la administración de Entocord cápsulas, se absorbe una fracción importante del fármaco en el íleo y en el colon ascendente. La media de la disponibilidad sistémica tras dosis únicas oscila entre aproximadamente el 10 al 20%.

Distribución

Budesónida presenta un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es, por término medio, del 85-90%. Tras la administración oral de 9 mg de Entocord cápsulas, la media de la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 5-10 nmol/L, alcanzándose en el plazo de 3 a 5 horas.

Metabolismo o Biotransformación

Budesónida sufre un amplio grado de biotransformación en el primer paso por el hígado originando metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6β -hidroxibudesónida y 16α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la de budesónida. El metabolismo de budesónida es mediado principalmente por CYP3A4, un subgrupo del citocromo 450.

Eliminación

La tasa de eliminación de budesónida administrada en forma de Entocord cápsulas está limitada por su absorción y la semivida plasmática es, por término medio, de 4 horas. Los metabolitos se excretan como tales o en forma conjugada, principalmente por el riñón. No se ha detectado budesónida intacta en la orina. Budesónida presenta un alto aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 L/min) y la semivida plasmática tras la administración i.v. es, por término medio, de 2 a 3 horas.

Linealidad/ No linealidad

La cinética de budesónida es proporcional a la dosis en las dosis clínicamente pertinentes.

Población pediátrica

En un estudio que comparaba la farmacocinética de Entocord cápsulas en 8 niños (rango de 9 a 14 años) y 6 adultos, Entocord cápsulas 9 mg durante 7 días condujo a una exposición sistémica (AUC) que fue un 17% superior en niños que en adultos, con unas concentraciones máximas (C_{máx}) un 50% superiores en niños que en adultos (AUC medio \pm SD: niños 41,3 nmol/L \pm 21,2; adultos 35,0 nmol/L \pm 19,8. C_{máx} medio \pm SD: niños 5,99 nmol/L \pm 3,45; adultos 3,97 nmol/L \pm 2,11). (Estudio 08-3044)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica demuestran que los efectos sistémicos de budesónida, por ejemplo, descenso en el aumento del peso corporal y atrofia de los tejidos linfoides y de la corteza suprarrenal, son menos severos o similares a los observados tras la administración de otros glucocorticosteroides.

Budesónida, evaluada en seis sistemas de ensayo diferentes, no presentó ningún efecto mutagénico ni clastogénico.

En un estudio de carcinogénesis en ratas macho se observó una mayor incidencia de gliomas cerebrales, resultado que no pudo verificarse en un estudio repetido, en el que no hubo diferencia en la incidencia de gliomas entre ninguno de los grupos con tratamiento activo (budesónida, prednisolona, acetónido de triamcinolona) y los grupos de control.

Los cambios hepáticos (neoplasias hepatocelulares primarias) observados en el estudio original de carcinogénesis en ratas macho aparecieron también en un estudio repetido, tanto con budesónida como con los glucocorticosteroides de referencia. Estos efectos están muy probablemente relacionados con un efecto de receptores, representando, por lo tanto, un efecto de este grupo farmacológico.

La experiencia clínica disponible demuestra que no existen indicios de que budesónida u otros glucocorticosteroides induzcan la aparición de gliomas cerebrales o neoplasias hepatocelulares primarias en el hombre.

Se ha estudiado la toxicidad de Entocord cápsulas, centrada en el tracto gastrointestinal, en el mono cynomolgus en dosis de hasta 5 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria recomendada en el hombre) tras la administración oral repetida durante un periodo de hasta 6 meses. No se observaron efectos en el tracto gastrointestinal, ni en la anatomía patológica macroscópica ni en el examen histopatológico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Etilcelulosa
- Citrato de acetiltributilo
- Copolímero del ácido metacrílico tipo C
- Citrato de trietilo (E-1505)
- Antiespumante M
- Polisorbato 80 (E-433)
- Talco (E-553b)
- Esferas de azúcar (formadas por sacarosa y almidón de maíz)

Cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E-171)
- Óxido de hierro negro (E-172)
- Laurilsulfato de sodio
- Sílice coloidal
- Aceite calidad para alimento
- Óxido de hierro rojo (E-172)
- Óxido de hierro amarillo (E-172)

Tinta de impresión:

- Laca
- Óxido de hierro negro (E-172)
- Hidróxido de amonio
- Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar las cápsulas en el frasco original para protegerlas de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlas de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se acondicionan en envases para comprimidos de polietileno de alta densidad que contienen 50 cápsulas. Los envases están provistos de un tapón de rosca de polipropileno que incluye un desecante.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TILLOTTS PHARMA GMBH
Warmbacher Strasse 80
Rheinfelden DE-79618
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.728

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera la primera autorización: 15/diciembre/1997

Fecha de la última renovación: 01/diciembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023