

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entocord 2 mg comprimido y disolvente para suspensión rectal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Entocord (comprimido y disolvente) contiene 2 mg de budesónida por 100 mL (0,02 mg/mL)

Cada comprimido dispersable de Entocord contiene 2,3 mg de budesónida.

Cada frasco contiene 115 ml de disolvente para suspensión rectal.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable y disolvente para suspensión rectal.

Cada comprimido de Entocord 2 mg está constituido por 2 componentes: Un comprimido biconvexo, circular, de color amarillo pálido, de 2,3 mg, grabado con B^A por una cara y por la otra, con **2.3**.

Un disolvente incoloro, transparente, de 115 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Entocord está indicado en adultos para la colitis ulcerosa que afecta al recto y al colon sigmoide y descendente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Un comprimido dispersable de Entocord cada noche, antes de acostarse, durante 4 semanas. El efecto máximo se alcanza generalmente en 2-4 semanas. En los pacientes cuya colitis no haya remitido al cabo de 4 semanas, el tratamiento puede prolongarse hasta 8 semanas.

Población pediátrica

La experiencia con Entocord en niños es limitada.

Pacientes de edad avanzada: La misma posología que para adultos.

Forma de administración

Entocord consta de 2 componentes: un comprimido dispersable y una solución.

Entocord debe administrarse por la noche antes de acostarse.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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.

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.

Es necesaria una atención especial cuando se vaya a tratar con Entocord a pacientes que habían seguido un tratamiento glucocorticoesteroide sistémico con mayor efecto sistémico. Estos pacientes podrían presentar supresión adrenocortical, por lo tanto, podría considerarse la verificación de la función adrenocortical en dichos pacientes y la dosis de esteroide sistémico debe ser reducida con precaución.

Durante la fase de discontinuación del tratamiento, algunos pacientes se sienten mal en un modo no específico, por ejemplo, dolor en músculos y articulaciones. Se debe sospechar un efecto glucocorticoesteroide general insuficiente si, en casos poco frecuentes, aparecen síntomas tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos es a veces necesario un incremento temporal en la dosis de glucocorticosteroides sistémicos.

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

La función hepática disminuida podría afectar 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 apartado 4.5 Interacciones) causó un incremento de varias veces de 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.

Cuando Entocord se utiliza de forma crónica en dosis excesivas, podrían aparecer efectos glucocorticoesteroides sistémicos tales como hipercorticismos y supresión suprarrenal. No obstante, su forma farmacéutica en comprimido y disolvente para solución rectal y su vía de administración hace que sea improbable una sobredosificación prolongada.

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

Entocord contiene los excipientes lactosa y parahidroxibenzoato de metilo y de propilo; por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad a estos excipientes.

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.

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.

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 corticosteroides en mujeres en tratamiento también con estrógenos o anticonceptivos orales. Sin embargo, una combinación de bajas dosis de anticonceptivos orales que ocasionó más que una duplicación de la concentración plasmática de prednisolona oral, no tuvo efecto significativo sobre la concentración plasmática de budesónida administrada por vía oral.

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 de budesonida, ver sección 4.4. Debe evitarse la combinación ya que no hay datos que avalen una recomendación de dosificación. Si no fuese posible, el periodo entre los tratamientos debería ser tan largo como sea posible y también podría considerarse una reducción de la dosis de budesonida.

Es improbable la inhibición por budesónida del 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 de budesonida, lo que puede requerir un aumento de dosis.

Se han observado concentraciones plasmáticas elevadas y aumento del efecto de los corticoides en mujeres tratadas también con estrógenos y esteroides anticonceptivos, pero no se han observado tales efectos con budesonida y la administración concomitante de dosis bajas en combinación oral con anticonceptivos.

La inhibición de CYP3A4, por ejemplo, por ketoconazol puede, sin embargo, incrementar la exposición sistémica a budesónida. Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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 obstante, no se conocen las implicaciones que estos resultados puedan tener en humanos.

En un estudio farmacocinético la dosis diaria estimada fue el 0,3% de la dosis diaria materna para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en niños 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 muestra de plasma infantil 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 budesónida, administración oral y rectal, durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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 del sistema inmunológico	Muy raras	Reacciones anafilácticas
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 endocrinos	Frecuentes	Trastornos cushingoides
Trastornos oculares	Raras	Glaucoma Visión borrosa (ver también sección 4.4), cataratas incluyendo subcapsular
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Cambios en el comportamiento tales como nerviosismo, insomnio, cambios de humor y depresión Ansiedad, , Agresión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Trastornos menstruales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacciones cutáneas (urticaria y exantema)
	Raras	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

Son raros los informes de toxicidad aguda y/o muerte tras una sobredosificación con glucocorticosteroides. Por lo tanto, una sobredosis aguda con Entocord, incluso en dosis excesivas, no es probable que acarree un problema clínico. No se dispone de antídoto específico en caso de sobredosificación aguda. Si, por error, se han tomado dosis altas de comprimidos dispersables de Entocord, por vía oral, el tratamiento consiste en un lavado gástrico inmediato o emesis seguido de terapia sintomática y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales; Corticosteroides de acción local; Budesonida, código ATC: A07E A06
Budesónida es un glucocorticosteroide dotado de un elevado efecto antiinflamatorio local.

Mecanismo de acción

No se conoce completamente el mecanismo exacto de acción de los glucocorticosteroides en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Acciones antiinflamatorias, tales como inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación e inhibición de las respuestas inmunes mediadas por citoquinas, son probablemente importantes.

A las dosis recomendadas, Entocord no produce cambios clínicamente importantes en los niveles plasmáticos basales de cortisol, ni en la respuesta a la estimulación con ACTH. Los efectos sobre el cortisol plasmático matutino y la función suprarrenal son significativamente menores en comparación con prednisolona enema 25 mg administrada diariamente.

Población pediátrica

Se realizó un estudio de grupos paralelos, controlado con fármaco de referencia, aleatorizado, simple ciego durante 4 semanas en el que se comparó la eficacia clínica y la seguridad de enemas de glucocorticoides en 47 niños con colitis ulcerosa. 23 niños (de 7 a 15 años) fueron aleatorizados y tratados con Entocord y 24 niños (de 6 a 15 años) con Pred-Clysmas enema. La variable de eficacia primaria fue la remisión, definida por la mejoría endoscópica y la ausencia de síntomas clínicos de la colitis ulcerosa. La tasa de remisión pasadas 4 semanas fue del 50% en el grupo de Entocord y del 71% en el grupo de Pred-Clysmas. La diferencia no fue estadísticamente significativa. La variable de seguridad primaria fue la supresión adrenal, definida por los cambios en los niveles de cortisol en plasma tras la estimulación de la ACTH. Se obtuvo

una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con una función adrenal normal en la semana 4 (Entocord 73%, Pred-Clysmá 33%). (Study LD-008-0003).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración rectal de Entocord a voluntarios sanos, la disponibilidad sistémica es aproximadamente del 15% (rango 3 a 50%). Esta gran variabilidad se debe probablemente a diferencias individuales en el drenaje venoso rectal que conducen a un by-pass hepático. Tras la administración rectal, la absorción de budesónida se concluye rápida y esencialmente en 3 horas.

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%. La concentración plasmática máxima media tras la administración rectal de 2 mg de budesónida es 2-3 nmol/L (rango 1-9 nmol/L), alcanzándose en las primeras 1,5 horas.

Biotransformación

Budesónida sufre un amplio grado (~ 90%) de biotransformación en el paso a través del hígado originando metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesónida y 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la de budesónida. El metabolismo de budesónida es mediado principalmente por CYP3A4, un subgrupo del citocromo 450.

Eliminación

Los metabolitos son excretados 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. y rectal es, por término medio, de 2-3 horas.

Linealidad

La cinética de budesónida es lineal con la dosis (como se evidenció por los aumentos proporcionales a la dosis de la C_{max} y AUC tras la administración oral de 3,9 y 15 mg de budesónida administrada como Entocord cápsulas).

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, menor ganancia de peso corporal y atrofia del tejido linfoide y de la corteza suprarrenal, son menos severos o similares que 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 ser verificado 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimido:

- Lactosa anhidra
- Riboflavina fosfato de sodio (E101)
- Lactosa monohidrato
- Crospovidona
- Sílice coloidal anhidra
- Estearato de magnesio

Vehículo:

- Cloruro de sodio
- Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
- Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
- Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La especialidad se presenta en cajas que contienen blísters con 7 comprimidos dispersables de 2,3 mg y 7 frascos de disolvente para suspensión rectal con 115 ml.

El acondicionamiento primario de los comprimidos dispersables es un blister de aluminio.

El acondicionamiento primario del disolvente es un frasco de polietileno de baja densidad provisto de una cánula rectal.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución debe disolverse el comprimido en el disolvente antes de su uso.

El volumen es de 115 ml, de este modo la suspensión rectal reconstituida contiene 0,02 mg de budesonida/ml. Puesto que el volumen residual es de unos 15 ml, la dosis administrada al paciente es de aproximadamente 2 mg de budesonida (0,02 mg/ml).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.863

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

Fecha de la primera autorización: 02 abril 1998
Fecha de la última renovación: 01 diciembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018