

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intestifalk 3 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 3 mg de budesónida.

Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 240 mg de sacarosa y 12 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas gastrorresistentes, duras (cápsulas gastrorresistentes).

Cápsula dura de color rosa que contiene gránulos gastrorresistentes de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Enfermedad de Crohn

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa de grado leve a moderado con afectación de ileon y/o de colon ascendente.

- Colitis microscópica.
- Hepatitis Autoinmune

.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Enfermedad de Crohn

Inducción de la remisión

:

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día por la mañana o una cápsula (conteniendo 3 mg de budesónida) tres veces al día (mañana, mediodía y noche; correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesónida) si esto es más conveniente para el paciente.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento en la enfermedad de Crohn activa se debe limitar a 8 semanas.

Colitis microscópica

Inducción de la remisión

La dosis recomendada es de tres cápsulas una vez al día por la mañana (correspondiente a una dosis diaria de 9 mg de budesónida).

Mantenimiento de la remisión

El tratamiento de mantenimiento solo se debe iniciar en los pacientes que presenten síntomas recurrentes frecuentes de colitis microscópica después de un tratamiento de inducción satisfactorio. Se puede utilizar una pauta posológica de dos cápsulas una vez al día por la mañana (6 mg de budesónida) o de dos cápsulas una vez al día por la mañana alternando con una cápsula diaria por la mañana (correspondiente a una dosis diaria promedio de 4,5 mg de budesónida), en función de las necesidades individuales de cada paciente. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento en la colitis microscópica activa se debe limitar a 8 semanas.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe evaluar periódicamente el efecto del tratamiento con el fin de determinar si es necesario proseguir con el mismo, transcurridos no más de 12 meses desde el inicio del tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento solo se debe prolongar más de 12 meses si se considera que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Hepatitis autoinmune

Inducción de la remisión

Para inducción de la remisión, (es decir, normalización de los parámetros de laboratorio elevados) la dosis diaria recomendada es de una cápsula (conteniendo 3 mg de budesónida) tres veces al día (mañana, mediodía y noche; correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesónida).

Mantenimiento de la remisión

Tras conseguir llegar a la remisión la dosis diaria recomendada es de 1 cápsula (conteniendo 3 mg de budesónida) dos veces al día (una cápsula por la mañana y otra cápsula por la noche; correspondiendo a una dosis total diaria de 6 mg de budesónida).

Si las transaminasas ALAT y/o ASAT se incrementan durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe de incrementarse a 3 cápsulas por día (correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesónida) según se ha descrito en la inducción a la remisión.

En pacientes con tolerancia a la azatioprina, el tratamiento para la inducción y mantenimiento con budesónida debe de combinarse con la misma.

Duración del tratamiento

Para la inducción de la remisión debe de administrarse una dosis diaria total de 9 mg hasta que se llegue a dicha remisión. Posteriormente, para el mantenimiento de la remisión debe de administrarse una dosis total de 6 mg de budesónida. El tratamiento para el mantenimiento de la remisión en la hepatitis autoinmune debe de continuarse al menos durante 24 meses. Debe de concluirse sólo si la remisión bioquímica se mantiene de una manera constante y no hay síntomas de inflamación en la biopsia hepática.

Conclusión del tratamiento

El tratamiento con Intestifalk 3 mg no debe interrumpirse bruscamente, sino de forma gradual (con ajuste de la dosis). Se recomienda una reducción gradual de la dosis a lo largo de 2 semanas.

Población pediátrica

Niños menores de 12 años

No se recomienda la administración de Intestifalk 3 mg a los niños menores de 12 años, debido a que no se dispone de experiencia suficiente y a un posible incremento del riesgo de supresión adrenal en este grupo de edad.

Pacientes adolescentes de entre 12 y 18 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Intestifalk 3 mg en niños entre 12 y 18 años. Los datos de los que se dispone actualmente en pacientes adolescentes (12-18 años) con enfermedad de Crohn o hepatitis autoinmune se describen en las secciones 4.8 y 5.1, si bien no puede realizarse una recomendación posológica.

Forma de administración

Las cápsulas contienen gránulos gastrorresistentes y deben ser tomadas aproximadamente media hora antes de las comidas, enteras y con líquido abundante (p.ej., un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

El uso de Intestifalk 3 mg está contraindicado en pacientes con:

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Intestifalk 3 mg produce concentraciones sistémicas de esteroides inferiores a las obtenidas con el tratamiento glucocorticoesteroideo oral convencional. La sustitución de otros medicamentos glucocorticoesteroideos por Intestifalk puede producir síntomas relacionados con el cambio en las concentraciones sistémicas de esteroides..

El tratamiento debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes y antecedentes familiares de glaucoma o cualquier otra situación en la que los glucocorticoesteroides puedan provocar reacciones adversas .

Este medicamento no está indicado para pacientes con enfermedad de Crohn del tracto gastrointestinal superior.

Debido al modo de acción del medicamento, preferentemente local, no se esperan efectos beneficiosos en pacientes que sufran de síntomas extraintestinales (por ejemplo: de los ojos, piel, articulaciones).

Pueden darse los efectos sistémicos característicos de los glucocorticoesteroides, particularmente cuando se prescriben dosis elevadas y durante periodos de tiempo prolongados. Tales efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y una amplia variedad de efectos psiquiátricos/de la conducta (ver sección 4.8).

Infecciones:

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria incrementa la sensibilidad a las infecciones y la gravedad de las mismas. El riesgo de empeoramiento de las infecciones bacterianas, fúngicas, amébicas y víricas durante el tratamiento glucocorticoesteroideo debe considerarse

cuidadosamente. Frecuentemente, la aparición clínica a menudo puede ser atípica y las infecciones graves, tales como la septicemia y la tuberculosis, pueden resultar enmascaradas, y por consiguiente, evolucionar a estadios avanzados antes de ser diagnosticadas.

Varicela:

La varicela debe ser objeto de especial preocupación, pues esta enfermedad, habitualmente banal, puede resultar mortal en los pacientes inmunodeprimidos. Debe aconsejarse a los pacientes sin antecedentes claros de varicela que eviten cualquier contacto personal cercano con portadores de varicela o herpes zoster y que, si resultan expuestos, soliciten atención médica urgente. Esta advertencia deberá realizarse a los padres en caso de que el paciente sea un niño. Debe administrarse inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ) a todos los pacientes expuestos no inmunes que reciban glucocorticoesteroides sistémicos o los hayan recibido en los 3 meses anteriores. La inmunoglobulina debe administrarse en los 10 días siguientes a la exposición a la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela la enfermedad justifica la atención de un especialista y el tratamiento urgente. No debe interrumpirse la administración de glucocorticoesteroides y quizá sea necesario incrementar las dosis.

Sarampión:

Los pacientes con el sistema inmunitario comprometido que han estado expuestos al sarampión deben recibir, si es posible, una inmunoglobulina normal cuanto antes, después de la exposición.

Vacunas:

No deben administrarse vacunas vivas a personas que utilizan glucocorticoesteroides de forma crónica. Puede haber reducción de la respuesta de anticuerpos a otras vacunas.

Pacientes con alteraciones de la función hepática:

En base a la experiencia obtenida con pacientes que padecían cirrosis biliar primaria (CBP) en estadio avanzado con cirrosis hepática, puede esperarse un incremento de la disponibilidad sistémica de budesónida en todos los pacientes con alteraciones graves de la función hepática.

Sin embargo, en pacientes con enfermedades hepáticas, sin cirrosis hepática, la budesónida a dosis diarias de 9 mg fue segura y bien tolerada. No existe constancia de que sea necesaria una recomendación posológica específica en el caso de pacientes con enfermedades hepáticas no cirróticas o sólo con trastornos leves de la función hepática.

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.

Otros:

Los glucocorticoesteroides pueden provocar supresión del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y reducir la respuesta al estrés. En situaciones en la que los pacientes deban ser sometidos a cirugía u otras situaciones de estrés, se recomienda suplementar con un glucocorticoesteroide sistémico.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Intestifalk 3 mg cápsulas contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o fructosa, insuficiencia de total lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben de tomar este medicamento.

En pacientes con hepatitis autoinmune los niveles en suero de transaminasas (ALAT, ASAT), han de evaluarse a intervalos regulares para adaptar la dosis de budesónida de una manera adecuada. Durante el primer mes de tratamiento, los niveles de transaminasas deben de evaluarse cada dos semanas, después al menos cada 3 meses.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Interacciones farmacodinámicas

Glucósidos cardíacos:

La deficiencia de potasio puede potenciar la acción de los glucósidos.

Saluréticos:

Puede aumentarse la excreción de potasio.

- Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450:

- Inhibidores de CYP3A4:

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

El ketoconazol a dosis orales de 200 mg una vez al día incrementó las concentraciones plasmáticas de budesónida (3mg en dosis única) aproximadamente 6 veces durante la administración concomitante de ambos fármacos. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesónida, las concentraciones se elevaron aproximadamente 3 veces. Puesto que no se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas, se evitará el uso de la combinación.

Es así mismo probable que otros potentes inhibidores de CYP3A4 tales como ritonavir, itraconazol y claritromicina, y el zumo de pomelo puedan producir también elevaciones importantes de las concentraciones plasmáticas de budesónida. Por lo tanto, debe evitarse la ingesta concomitante de éstos con budesónida.

- Inductores de CYP3A4:

Los compuestos o fármacos tales como la carbamazepina y rifampicina, inductores de CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica y local en la mucosa intestinal a la budesónida. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de budesónida.

- Sustratos de CYP3A4:

Los compuestos o fármacos metabolizados por CYP3A4 pueden competir con budesónida. Esto puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesónida cuando la sustancia en competencia posea mayor afinidad por CYP3A4, mientras que, si es la budesónida la que presenta mayor afinidad por CYP3A4, podrían elevarse las concentraciones plasmáticas de la sustancia en competencia, lo que podría obligar a adaptar o reducir la dosis de éste fármaco.

Se ha descrito también un aumento de las concentraciones plasmáticas, con incremento de los efectos de los glucocorticoesteroides, en mujeres que recibían también estrógenos o anticonceptivos orales, si bien este efecto no se ha observado con los anticonceptivos orales de combinación a dosis bajas.

La cimetidina a las dosis recomendadas en asociación con budesónida ejerce un pequeño efecto, aunque insignificante en la farmacocinética de budesónida. El omeprazol carece de efectos sobre la farmacocinética de budesónida.

Compuestos fijadores de esteroide:

En teoría, no pueden descartarse interacciones potenciales con resinas sintéticas fijadoras de esteroides tales como la colestiramina, o con los antiácidos. Si se administraran al mismo tiempo que Intestifalk 3 mg, estas interacciones podrían provocar una disminución del efecto de budesónida. Por tanto, no se aconseja la administración simultánea de estos compuestos y se recomienda respetar un intervalo de al menos dos horas.

Dado que el tratamiento con budesónida puede suprimir la función adrenal, una prueba de estimulación con ACTH para el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria podría mostrar resultados falsos (valores bajos).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Salvo que el tratamiento con Intestifalk 3 mg se considere imprescindible, debe evitarse su administración durante el embarazo. Existen pocos datos sobre los resultados tras la administración de budesónida en el embarazo en humanos. Si bien, los datos obtenidos tras la exposición a la budesónida inhalada en un gran número de embarazos no indicaron efectos adversos, es de esperar que la concentración de budesónida en plasma sea mayor en el tratamiento con Intestifalk 3 mg en comparación con la administración de la budesónida administrada por vía inhalatoria.

En animales gestantes, la administración de budesónida, al igual que sucede con otros glucocorticoesteroides, está asociada con anomalías en el desarrollo fetal (ver sección 5.3). No se han establecido las implicaciones que estos hallazgos puedan tener en humanos

Lactancia

La budesónida se excreta por la leche materna (se dispone de datos de excreción tras uso por vía inhalatoria).

Sin embargo, sólo son previsibles efectos menores en el lactante tras la ingestión de Intestifalk 3 mg administrado dentro de los límites terapéuticos. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse con el tratamiento con budesónida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de budesónida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad tras el tratamiento con budesónida (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. .

4.8. Reacciones adversas

Se han utilizado las siguientes frecuencias en la evaluación de las 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)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia según convención MeDRA	Reacción adversa
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	Frecuente	Síndrome de Cushing por ejemplo: cara de luna llena, obesidad troncal, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión, retención de sodio con edema, aumento de la excreción de potasio, inactividad o atrofia del cortex adrenal, estrías rojas, acné esteroídico, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo amenorrea, hirsutismo, impotencia)
	Muy rara	Retraso del crecimiento en niños
<u>Trastornos oculares</u>	Rara	Glaucoma, cataratas, visión borrosa (ver también sección 4.4).
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Frecuente	Dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Úlcera duodenal o gástrica
	Rara	Pancreatitis
	Muy rara	Estreñimiento
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	Frecuente	Aumento del riesgo de infección
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	Frecuente	Dolor muscular y de las articulaciones, debilidad muscular y calambres, osteoporosis
	Rara	Osteonecrosis
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Frecuente	Dolor de cabeza
	Muy rara	Seudotumor cerebral, incluyendo papiledema en adolescentes.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	Frecuente	Depresión, irritabilidad, euforia
	Poco frecuente	Hiperactividad psicomotora, ansiedad
	Rara	Agresividad

<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Frecuente	Exantema alérgico, petequias, retraso de la cicatrización de las heridas, dermatitis de contacto
	Rara	Equimosis
<u>Trastornos vasculares</u>	Muy rara	Aumento del riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de retirada después de un tratamiento prolongado)
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>	Muy rara	Cansancio, malestar

La mayoría de los acontecimientos adversos mencionados en esta Ficha Técnica o RCP también son previsibles para los tratamientos con otros glucocorticoesteroides.

Ocasionalmente, pueden aparecer algunos de los efectos secundarios típicos de los glucocorticoesteroides sistémicos. Estos acontecimientos adversos dependen de la dosis, de la duración del tratamiento, del tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y de la sensibilidad individual.

Los estudios clínicos han demostrado que la frecuencia de acontecimientos adversos asociados a los glucocorticoesteroides es más baja con Intestifalk oral que con el tratamiento oral con dosis equivalentes de prednisolona.

El cambio de un glucocorticoesteroide de acción sistémica a budesónida de acción local puede producir una exacerbación o reaparición de las manifestaciones extraintestinales (sobre todo de las que afectan a la piel y a las articulaciones).

Reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes pediátricos:

Enfermedad de Crohn:

En ensayos clínicos con Intestifalk 3 mg cápsulas en 82 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, las reacciones adversas más frecuentes fueron supresión adrenal y dolor de cabeza.

Se presentaron las reacciones adversas típicas de los glucocorticoesteroides así como algunas otras reacciones raras como mareo, náuseas, vómitos e hiperacusia (ver también sección 5.1).

Hepatitis autoinmune:

Los datos de seguridad del subgrupo de un total de 42 pacientes pediátricos de un ensayo clínico de hepatitis autoinmune, revelaron que las reacciones adversas observadas no fueron diferentes y no más frecuentes en comparación con la población adulta de este estudio (ver también sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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. Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, no se han descrito casos de sobredosis con budesónida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoesteroides.
código ATC: A07EA06

El mecanismo exacto de la acción de budesónida en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no se conoce por completo. Los datos procedentes de los estudios de farmacología clínica y de los ensayos clínicos controlados indican que el modo de acción de Intestifalk 3 mg cápsulas se basa fundamentalmente en una acción intestinal local. La budesónida es un glucocorticoesteroide con marcado efecto antiinflamatorio local. A dosis clínicamente equivalentes a las de los glucocorticoesteroides de acción sistémica, budesónida produce una supresión del eje HHS significativamente inferior y ejerce un menor impacto en los marcadores de la inflamación.

Intestifalk 3 mg cápsulas, ejerce una influencia dosis-dependiente sobre las concentraciones plasmáticas de cortisol, pero a las dosis recomendadas de 9 mg de budesónida al día este efecto es significativamente inferior al de las dosis clínicamente efectivas equivalentes a glucocorticoesteroides sistémicos.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Crohn

Estudio clínico en pacientes adultos con enfermedad de Crohn

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de doble simulación en pacientes con enfermedad de Crohn de leve a moderada ($200 < \text{CDAI} < 400$) con afectación del ileon terminal y/o colon ascendente, se comparó la eficacia de 9 mg de budesónida administrada en una única dosis diaria (9 mg OD) con un tratamiento dividido en tres tomas al día de 3 mg de budesónida (3 mg TID). La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes en remisión ($\text{CDAI} < 150$) en la semana 8.

Se incluyeron un total de 471 pacientes en el estudio (grupo completo de análisis, GCA), obteniéndose 439 pacientes en la población por protocolo (PP). No había diferencias relevantes en las características basales entre ambos grupos de tratamiento. En los análisis confirmatorios de eficacia, el 71,3 % de los pacientes se encontraban en remisión en el grupo de 9 mg una vez al día y el 75,1 % en el grupo de 3 mg tres veces al día (PP) ($p: 0,01975$) demostrándose la no inferioridad del tratamiento con 9 mg de budesónida una vez al día frente al tratamiento de 3 mg de budesónida tres veces al día.

No se comunicaron reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento.

Estudios clínicos en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Dos estudios controlados, randomizados con Intestifalk 3 mg cápsulas incluyeron pacientes entre 8 y 19 años de edad con enfermedad de Crohn activa de leve a moderada (PCDAI [índice de actividad enfermedad de Crohn pediátrico] 12,5-40) con inflamación ileal, ileocolónica o colónica aislada.

En un estudio se trataron un total de 33 pacientes con 9 mg de budesónida (3 mg tres veces al día) diariamente durante 8 semanas, seguidas de 6 mg de budesónida diaria durante la 9ª semana y 3 mg de budesónida diaria durante la 10ª semana o con prednisona (40 mg/d durante 2 semanas, disminuida gradualmente a cero en tandas de 5 mg/semana). Se consiguió la remisión ($\text{PCDAI} \leq 10$) en 9/19 (47,3 %) de los pacientes del grupo de budesónida (tanto en la semana 4 como en la 12) y en 8/14 (57,1 % en la semana 4) y en 7/14 (50 %, en la semana 12) de los pacientes del grupo de prednisona.

En un segundo estudio incluyendo 70 niños con enfermedad de Crohn, se compararon 2 pautas de dosificación de budesónida: los pacientes del grupo 1, fueron tratados durante 7 semanas con 9 mg/día de budesónida (3 mg tres veces al día) seguidas de 3 semanas adicionales con 6 mg/día (3 mg dos veces al día). Los pacientes del grupo 2 fueron tratados durante 4 semanas con 12 mg/d de budesónida (3 mg tres veces y 3 mg una vez al día), y después 3 semanas con 9 mg/d de budesónida (3 mg tres veces al día) y tres semanas con 6 mg/día de budesónida (3 mg dos veces al día), respectivamente. El descenso medio del PCDAI en la 7ª semana fue definido como la variable de eficacia primaria. Hubo un descenso relevante en el PCDAI en ambos tratamientos. El descenso fue más pronunciado en el grupo 2, pero la diferencia entre los grupos no alcanzó a ser estadísticamente significativa (n.s.). En las variables de eficacia secundarias: se observó mejoría (definida como un descenso del PCDAI ≥ 10 puntos) en un 51,4 % de los pacientes del grupo 1 y un 74,3 % de los pacientes del grupo 2 (n.s.); se encontró una remisión (PCDAI $\leq 12,5$) en un 42,9 % de los pacientes en el primer grupo frente a un 65,7 % del segundo grupo (n.s.).

Colitis microscópica

Estudios clínicos sobre la inducción de la remisión en colitis colágena

La eficacia y la seguridad de la budesónida para la inducción de la remisión en la colitis colágena se evaluaron en dos estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego (DC), controlados con placebo en pacientes con colitis colágena activa.

En un estudio, se aleatorizó a 30 pacientes a un tratamiento con 9 mg de budesónida al día, a 25 pacientes a un tratamiento con 3 g de mesalazina al día y a 37 a placebo. La variable de eficacia primaria fue la tasa de pacientes en remisión clínica, definida como ≤ 3 deposiciones al día. El 80 % de los pacientes tratados con budesónida, el 44 % de los pacientes tratados con mesalazina y el 59,5 % de los pacientes del grupo placebo alcanzaron la variable primaria (budesónida frente a placebo=0,072). De acuerdo con otra definición de remisión clínica en la que también se tiene en cuenta la consistencia de las deposiciones, es decir, una media < 3 deposiciones al día, con una media < 1 deposición acuosa al día, en los últimos 7 días previos a la última administración del fármaco del estudio, el 80 % de los pacientes del grupo de la budesónida, el 32,0 % de los pacientes del grupo de la mesalazina y el 37,8 % de los pacientes del grupo placebo alcanzaron la remisión (budesónida frente a placebo: $p < 0,0006$). La budesónida fue segura y bien tolerada. Ninguno de los acontecimientos adversos del grupo de la budesónida se consideró relacionado con el fármaco.

En otro estudio, se aleatorizó a 14 pacientes a un tratamiento con 9 mg de budesónida al día y a 14 a placebo. La variable primaria de eficacia fue la respuesta clínica, definida como una caída de la actividad de la enfermedad a ≤ 50 % con respecto a la situación basal, con la actividad clínica de la enfermedad definida como el número de deposiciones durante los últimos 7 días. El 57,1 % de los pacientes del grupo de la budesónida y el 21,4 % de los pacientes del grupo placebo alcanzaron la respuesta clínica ($p = 0,05$). La budesónida fue segura y bien tolerada. No se produjeron reacciones adversas medicamentosas graves en el grupo de budesónida.

Estudio clínico sobre el mantenimiento de la remisión en la colitis colágena

La eficacia clínica y la seguridad de la budesónida para el mantenimiento de la remisión en la colitis colágena se evaluaron en un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego (DC), controlado con placebo en pacientes colitis colágena quiescente.

La variable primaria fue la proporción de pacientes en remisión clínica a lo largo de 52 semanas. La remisión se definió como una media < 3 deposiciones/día, con una media < 1 deposición acuosa/día, durante la semana previa a la visita final y ausencia de recaídas durante el transcurso de 1 año. La recaída se definió como una media ≥ 3 deposiciones/día, con una media ≥ 1 deposición acuosa/día, durante la semana previa.

Se aleatorizó a 92 pacientes a tratamiento en la fase DC (44 a budesónida, 48 a placebo), que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio (grupo completo de análisis, GCA). La posología fue de 6 mg de budesónida/día alternando con 3 mg de budesónida/día (correspondiente a una dosis diaria promedio de 4,5 mg de budesónida). En el análisis final, significativamente más pacientes del grupo de la budesónida (61,4 %) que del grupo placebo (16,7 %) alcanzaron la variable primaria, lo que demuestra la superioridad de la budesónida sobre el placebo ($p < 0,001$).

Estudio clínico sobre la inducción de la remisión en la colitis linfocítica

La eficacia clínica y la seguridad de la budesónida para la inducción de la remisión en la colitis linfocítica se evaluaron en un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, doble ciego (DC), de doble simulación, controlado con placebo en pacientes con colitis linfocítica activa.

La variable primaria fue la tasa de remisión clínica, definida como un máximo de 21 deposiciones, con no más de 6 deposiciones acuosas, en los últimos 7 días antes de la última visita.

Se aleatorizó a 57 pacientes (19 pacientes en cada uno de los grupos de la budesónida, la mesalazina y el placebo), que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio (budesónida: 9 mg OD; mesalazina: 3 g OD). La duración del tratamiento fue de 8 semanas.

En los análisis confirmatorios, significativamente más pacientes del grupo de budesónida (78,9 %) que del grupo placebo (42,1 %) alcanzaron la variable primaria, lo que muestra la superioridad de budesónida sobre placebo ($p = 0,010$). El 63,2 % de los pacientes del grupo de mesalazina alcanzaron la remisión ($p = 0,097$).

Hepatitis autoinmune

Estudio clínico en pacientes adultos con hepatitis autoinmune

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, se trató a 207 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) sin cirrosis con una dosis inicial de 9 mg/d de budesónida ($n=102$) hasta un total de 6 meses o con 40 mg/d de prednisona (en pauta descendente hasta 10 mg/d, $n=105$). Alcanzada la remisión bioquímica, la dosis de budesónida se redujo a 6 mg/d. Durante el estudio, los pacientes también recibieron 1-2 mg/kg/d de azatioprina. La variable compuesta primaria se compuso de la remisión bioquímica completa (es decir, valores en suero normales de aspartato- y alanina- aminotransferasa) sin la incidencia de reacciones adversas predefinidas específicas de esteroides a los 6 meses. Esta variable primaria se consiguió en el 47% de los pacientes del grupo de la budesónida y en el 18% de los pacientes del grupo de la prednisona ($p<0,001$).

En relación a las variables de eficacia secundaria, a los 6 meses, se logró remisión bioquímica completa en un 60% y en un 39% de los pacientes en el grupo de budesónida y en el grupo prednisona, respectivamente ($p=0,001$). Un 72% y un 47% de los pacientes en el grupo de budesónida y en el grupo de prednisona respectivamente, no desarrollaron reacciones adversas específicas de los esteroides ($p<0,001$). No se observó ninguna diferencia entre ambos grupos en cuanto al descenso medio en las concentraciones de IgG y γ -globulina y en el descenso en las tasas de pacientes con concentraciones elevadas de IgG y γ -globulina. Tras la fase de doble ciego, controlada, se ofreció un tratamiento de seguimiento abierto adicional de 6 meses. Esta fase abierta fue seguida por un total de 176 pacientes, que recibieron 6 mg/d de budesónida en combinación con 1-2 mg/kg/d de azatioprina. Las tasas de pacientes con remisión bioquímica y las tasas de pacientes con respuesta completa (no estadísticamente significativa) fue aun mayor en el grupo tratado originalmente con budesónida (tasa de respuesta completa de un 60% y de remisión bioquímica de un 68,2% al final de la fase abierta) que en el grupo originalmente tratado con prednisona (tasa de respuesta completa de un 49% y de remisión bioquímica de un 50,6% al final de la fase abierta).

Población pediátrica

Estudio clínico en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune

Se estudió la seguridad y la eficacia de budesónida en 46 pacientes pediátricos (11 hombres y 35 mujeres) entre los 9 y 18 años de edad como un subgrupo de pacientes del estudio clínico anteriormente mencionado.

Se trataron 19 pacientes pediátricos con budesónida y 27 recibieron el control activo (prednisona) para inducir la remisión, con una dosis diaria de 9 mg de budesónida. Después de 6 meses de estudio, 42 pacientes pediátricos continuaron con un tratamiento de seguimiento abierto de 6 meses con budesónida.

La tasa de respondedores completos (definida como respuesta bioquímica, es decir normalización de las transaminasas hepáticas (ASAT; ALAT) y falta de reacciones adversas específicas de esteroides) en los pacientes con ≤ 18 años de edad fue considerablemente más baja en comparación con los pacientes adultos. No hubo diferencias significativas observadas entre los grupos de tratamiento. Después del seguimiento del tratamiento con budesónida de 6 meses más, la tasa de pacientes pediátricos con respuesta completa fue ligeramente más baja en comparación con la de pacientes adultos aunque la diferencia entre los grupos de edad fue mucho menor. No hubo diferencias significativas en la tasa de pacientes que respondían de manera completa entre los tratados originalmente con prednisona y aquellos tratados de forma continua con budesónida.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Intestifalk 3 mg cápsulas, que contiene gránulos resistentes al jugo gástrico, presenta - debido al revestimiento específico de los gránulos- una fase de retraso ("*lag-phase*") de 2-3 horas. En voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones máximas medias de budesónida de 1-2 ng/ml se producen alrededor de 5 horas después de la administración oral de Intestifalk 3 mg cápsulas a la dosis única de 3 mg tomada antes de una comida.

Por tanto, la liberación máxima se produce en el íleon terminal y ciego, lugar de máxima inflamación en la enfermedad de Crohn.

En los pacientes con ileostomía, la liberación de budesónida a partir de Intestifalk 3 mg es comparable a la de voluntarios sanos o pacientes con enfermedad de Crohn. En los pacientes con ileostomía se ha demostrado que aproximadamente el 30-40% de la budesónida administrada sigue presente en el fondo de saco de la ileostomía, lo que indica que una cantidad importante de la budesónida liberada por Intestifalk 3 mg pasa normalmente al colon.

La ingesta concomitante de alimentos puede retrasar la liberación de los gránulos en el estómago durante 2-3 horas, prolongando la fase de retraso ("*lag-phase*") hasta 4-6 horas, sin cambio de velocidad de absorción.

Distribución:

La budesónida tiene un elevado volumen de distribución (aproximadamente 3 l/kg.). La unión a las proteínas plasmáticas es de 85-90% de promedio.

Biotransformación:

La budesónida experimenta una profunda biotransformación en el hígado (aproximadamente 90%), dando lugar a metabolitos con escasa actividad glucocorticoesteroidea. La actividad glucocorticoesteroidea de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesónida y 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la budesónida.

Eliminación:

La semivida media de eliminación de budesónida es de aproximadamente 3-4 horas. La disponibilidad sistémica en voluntarios sanos y en pacientes en ayuno con enfermedad de Crohn es de alrededor de 9-13%. La velocidad de depuración determinada mediante HPLC es de alrededor de 10-15 l/min.

Grupos específicos de pacientes

Enfermedades hepáticas:

Una proporción importante de budesónida se metaboliza en el hígado. La exposición sistémica a budesónida puede aumentar en los pacientes con alteraciones de la función hepática debido a un descenso del metabolismo de budesónida por CYP3A4. Dependiendo esto del tipo y gravedad de la enfermedad hepática.

Pacientes pediátricos:

Se evaluó la farmacocinética de budesónida en 12 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn (edades entre 5 y 15 años). Tras una administración de dosis múltiples de budesónida (3 x 3 mg de budesónida durante 1 semana) la media AUC de budesónida durante el intervalo de dosificación fue de aproximadamente 7 ng h/ml y C_{max} aproximadamente de 2 ng/ml. La disposición de la budesónida oral (3 mg, en dosis única) en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos de toxicidad aguda, subcrónica y crónica sobre budesónida demuestran atrofia del timo y de la corteza suprarrenal y una reducción que afecta fundamentalmente a los linfocitos. Estos efectos fueron menos marcados o de magnitud similar a los observados con otros glucocorticoesteroides. Al igual que con otros glucocorticoesteroides, y dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento, así como de las enfermedades de que se trate, estos efectos esteroideos podrían ser también importantes en el hombre.

La budesónida no tuvo efectos mutagénicos en distintos ensayos “*in vitro*” e “*in vivo*”.

En los estudios crónicos en ratas sobre el uso de budesónida se observó un ligero incremento de los focos basófilos hepáticos, y en los estudios de carcinogénesis hubo una mayor incidencia de neoplasias hepatocelulares primitivas, astrocitomas (en ratas macho) y tumores mamarios (en ratas hembra). Es probable que estos tumores se deban a la acción del receptor esteroide específico, a una mayor sobrecarga metabólica del hígado y a los efectos anabólicos, todos los cuales se constatan también con otros glucocorticoesteroides en estudios en ratas, y que por tanto constituyen efectos de clase. Nunca se han descrito efectos similares de budesónida en el hombre, ni en los ensayos clínicos ni en las notificaciones espontáneas.

En general, los datos preclínicos procedentes de los estudios de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico revelan ausencia de riesgos especiales.

En animales gestantes, la budesónida, al igual que otros glucocorticoesteroides, produce alteraciones del desarrollo fetal, pero la importancia de este hallazgo en el hombre no ha sido establecida (ver también sección 4.6).

El principio activo budesónida muestra un riesgo medioambiental para el medio ambiente acuático, especialmente para los peces.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Copolímero de metacrilato de amonio (tipo A) (Eudragit RL),
Copolímero de metacrilato de amonio (tipo B) (Eudragit RS),
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato (1:1) (Eudragit L 100)
Copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato (1:2) (Eudragit S 100)
Povidona K25
Agua purificada*
Sacarosa
Talco
Citrato de trietilo

*excipiente intermedio

Cubierta de la cápsula:

Óxido de hierro negro (E 172)
Eritrosina (E 127)
Gelatina
Agua purificada
Óxido de hierro rojo
Laurilsulfato de sodio
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tiras Blister de A1/PVC/PVDC.

Tamaños de envases: 10, 50, 90, 100 y 120 cápsulas. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

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

DR. FALK PHARMAGmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Intestifalk 3 mg, N° Reg. 65.849

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

Enero 2004; enero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2019