

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BIDICLIN 5 mg Comprimidos gastrorresistentes de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de beclometasona dipropionato.

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos convexos de color blanco marfil.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la colitis ulcerosa de leve a moderada en fase activa como terapia añadida a los medicamentos que contienen 5-ASA en pacientes que no responden a la terapia con 5-ASA.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Recomendaciones posológicas

Adultos

Un comprimido de BIDICLIN al día que debe tomarse por la mañana antes o después de un desayuno ligero.

Se recomiendan ciclos terapéuticos no superiores a 4 semanas.

Ancianos

No se recomienda ningún ajuste de dosis especial. Sin embargo, la experiencia con BIDICLIN en ancianos es limitada.

Población pediátrica

No se dispone de información sobre el uso de BIDICLIN Comprimidos en la población pediátrica. No se recomienda utilizar BIDICLIN en niños.

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros con un poco de líquido. No se deben partir ni masticar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones tuberculosas, micóticas locales y virales.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puesto que no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el tratamiento con BIDICLIN en estos pacientes.

Puesto que no se dispone de datos con pacientes con insuficiencia renal o hepática, estos pacientes deben tratarse con precaución.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con tuberculosis, diabetes mellitus, úlcera gastroduodenal, hipertensión arterial grave, osteoporosis, hipoadrenalismo, glaucoma y cataratas.

En caso de una infección intestinal preexistente o de que ésta se manifieste durante el tratamiento, debe iniciarse una terapia adecuada con antibióticos inmediatamente.

No se dispone de datos de seguridad clínica relativos a una duración del tratamiento superior a 4 semanas; por consiguiente, no se recomienda utilizar el producto durante períodos más largos.

Tras 4 semanas de tratamiento, se observó una reducción de los niveles plasmáticos de corticosteroides en hasta un 25% de los pacientes tratados con 5 mg/día de BIDICLIN. Este porcentaje es muy inferior en comparación con el porcentaje de pacientes tratados con corticosteroides sistémicos orales, como prednisona a una dosis de 40 mg/día, mostrando unos niveles plasmáticos de cortisol por debajo del intervalo normal (76% tras 8 semanas de tratamiento, datos publicados). Esto se debe a la disponibilidad sistémica reducida del metabolito activo beclometasona-17-monopropionato (B-17-MP) tras la administración de 5 mg/día de BIDICLIN, que es aproximadamente del 20% en comparación con la dosis intravenosa. El efecto sobre el eje HPA podría considerarse transitorio y se prevé que se produzca una recuperación de la función del eje HPA tras la retirada del fármaco. Sin embargo, debido a la ausencia de datos de seguimiento tras el período de tratamiento habitual, se recomienda supervisar cuidadosamente los síntomas clínicos de los pacientes.

En caso de tratamiento prolongado, pueden producirse las posibles reacciones adversas relacionadas con la supresión del eje HPA (ver el apartado 4.8).

La supresión del eje HPA puede reducir la respuesta de estrés. Se recomienda un tratamiento suplementario con glucocorticoides si los pacientes están sujetos a cirugía u otras situaciones de estrés.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe informarse a pacientes y/o cuidadores que pueden aparecer reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con el uso de esteroides sistémicos (ver sección 4.8). Los síntomas típicos aparecen al cabo de unos días o semanas de haber iniciado el tratamiento. Los riesgos serán mayores si la exposición es a altas dosis/sistémica (ver también sección 4.5, interacciones farmacocinéticas que pueden incrementar el riesgo de efectos secundarios), aunque los niveles de dosis no permiten predecir el inicio, tipo, gravedad o duración de las reacciones. Muchas reacciones desaparecen después de la reducción o retirada de la dosis, aunque puede ser necesario tratamiento específico. Debe aconsejarse a los pacientes/cuidadores que soliciten atención médica si desarrollan síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si se sospecha estado depresivo o ideas de suicidio. Los pacientes/cuidadores también deben estar atentos a posibles alteraciones psiquiátricas que pueden aparecer durante o inmediatamente después de la disminución gradual/retirada de los esteroides sistémicos, aunque estas reacciones se han comunicado con muy poca frecuencia.

Se requerirá una atención especial, cuando se considere el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historial previo o existente de problemas afectivos graves en ellos o en sus familiares de primer grado. Estos incluyen depresión o enfermedad maniaco-depresiva y psicosis esteroidea previa.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción.

Dado que el dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterasas, sin implicación del citocromo P450, *es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticosteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos fármacos.*

En estudios clínicos, BIDICLIN se ha utilizado en combinación con un tratamiento oral o rectal con mesalazina. Aunque no se han estudiado interacciones farmacodinámicas específicas, los ensayos clínicos no evidenciaron ningún aumento de la gravedad de los acontecimientos adversos debido a la asociación de BDP con productos con 5-ASA. Además, no se esperan interacciones metabólicas teniendo en cuenta las diferentes vías farmacocinética de ambos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos procedentes de un gran número de mujeres embarazadas expuestas indican que no se producen efectos adversos con la administración por inhalación de 1 mg/día de dipropionato de beclometasona en la embarazada o en la salud del recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes sobre la administración oral de 5 mg de dipropionato de beclometasona. La administración de dosis elevadas de corticosteroides sistémicos durante largos períodos de tiempo puede causar un retraso del crecimiento intrauterino.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). BIDICLIN no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se indique estrictamente lo contrario tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio. Debe controlarse el crecimiento del feto.

Lactancia

Se desconoce si el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche humana. No se puede excluir riesgo en los recién nacidos/niños. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda usar BIDICLIN durante la lactancia, a menos que se indique estrictamente lo contrario tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BIDICLIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Un amplio rango de reacciones psiquiátricas incluyendo trastornos afectivos (como humor irritable, eufórico, depresivo e inestable, y pensamientos suicidas), reacciones psicóticas (incluyendo manía, delirios, alucinaciones y empeoramiento de esquizofrenia), trastornos del comportamiento, irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño, y disfunción cognitiva incluyendo confusión y amnesia deben ser comunicados con corticosteroides sistémicos. Las reacciones son comunes y pueden aparecer en adultos y en niños. En adultos, la frecuencia de reacciones graves se ha estimado en un 5-6%.

Se han notificado efectos psicológicos en retiradas de corticosteroides; la frecuencia es no conocida.

Todas las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en pacientes tratados con 5 mg de BIDICLIN se clasificaron como leves o moderadas y todas fueron poco comunes ($\leq 1/100$ y $>1/1000$):

<u>CLASIFICACIÓN ANATÓMICA</u>	<u>EFECTO INDESEABLE</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Ansiedad</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Dolor de cabeza, somnolencia</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas, estreñimiento, dolor abdominal</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Calambres musculares</u>
<u>Sistema reproductor y trastornos de la mama</u>	<u>Menorragia</u>
<u>Reacciones generales y en el lugar de la administración</u>	<u>Enfermedad tipo gripe, fiebre</u>

Durante los ensayos clínicos realizados con BIDICLIN Comprimidos 5 mg, se observó una reducción de los niveles de cortisol plasmático al final de la cuarta semana de tratamiento en hasta un 25% de los pacientes; sin embargo, no se notificaron síntomas clínicos asociados con la supresión adrenal.

Especialmente en dosis elevadas de corticosteroides sistémicos administrados durante períodos largos, pueden aparecer acontecimientos adversos poco frecuentes ($\leq 1/1.000$ $> 1/10.000$).

Éstos pueden incluir:

<u>CLASIFICACIÓN ANATÓMICA</u>	<u>EFECTO INDESEABLE</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Candidiasis orofaríngea</u>
<u>Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático</u>	<u>Limfocitopenia, monocitopenia, granulocitosis</u>
<u>Trastornos endocrinos</u>	<u>Supresión adrenal, cushingoide</u>
<u>Trastornos del metabolismo y nutricionales</u>	<u>Obesidad</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Dolor de cabeza, hipertensión intracraneal benigna</u>
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Catarata, glaucoma</u>
<u>Alteraciones de la piel y los tejidos subcutáneos</u>	<u>Lipohipertrofia, rosácea</u>
<u>Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo</u>	<u>Osteoporosis</u>

Se han identificado efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles) como efectos de clase de los corticosteroides:

<u>CLASIFICACIÓN ANATÓMICA</u>	<u>EFECTO INDESEABLE</u>
--------------------------------	--------------------------

Trastornos oculares

Visión borrosa (ver también sección 4.4)

Trastornos respiratorios, torácicos y Hipo
mediastínicos

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, no se ha notificado ningún caso de sobredosis. Sin embargo, en caso de una ingestión aguda o crónica superior a la dosis terapéutica deben tomarse las medidas siguientes:

Aguda

Una ingestión del fármaco en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a una supresión temporal de la función adrenal. Esto no requiere ninguna acción de emergencia.

Crónica

Puede ser aconsejable realizar un seguimiento de la reserva adrenal. Debe continuarse el tratamiento con una dosis suficiente para controlar únicamente la colitis ulcerosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: corticosteroides para uso local:

Código ATC: A07EA07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

BIDICLIN comprimidos contiene dipropionato de beclometasona (BDP), un profármaco con una débil afinidad de unión por receptores de glucocorticoides. BDP es hidrolizado por enzimas esterases en el metabolito activo beclometasona-17-monopropionato (B-17-MP), que posee una elevada actividad antiinflamatoria tópica (aproximadamente treinta veces la potencia de BDP). Un estudio gammagráfico realizado en voluntarios sanos con BIDICLIN demuestra que se conservó la integridad de los comprimidos cuando la preparación se encontraba en el estómago. Una vez en el intestino delgado, los comprimidos permanecieron inalterados durante un período de tiempo considerable (de 57 a 118 minutos), antes de mostrar signos iniciales de disgregación. El núcleo de los comprimidos de liberación prolongada se erosionó gradualmente y alcanzó una disgregación completa al cabo de 4-5 horas en el colon proximal y el intestino delgado.

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos sobre el eje pituitario-adrenal se evaluaron en cuatro estudios clínicos, así como en un estudio de farmacología clínica llevado a cabo en pacientes con colitis ulcerosa. Aunque el nivel de cortisol sérico matutino se viera influenciado por la administración de BIDICLIN comprimidos, lo que dio lugar a una supresión del nivel de cortisol endógeno al final del tratamiento en un máximo del 25% de los pacientes, no

se notificó ninguna reacción adversa al fármaco relacionada con corticosteroides durante el período limitado de tratamiento de los ensayos clínicos.

Puesto que el tratamiento con BIDICLIN comprimidos dura un máximo de cuatro semanas, el efecto sobre el eje HPA podría considerarse transitorio y se prevé que se produzca una recuperación de la función del eje HPA tras la retirada del fármaco.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El dipropionato de beclometasona (BDP) es hidrolizado muy rápidamente en el metabolito activo (B-17-MP) a través de enzimas esterazas que se encuentran principalmente en los tejidos del hígado y el pulmón. En el suero humano y en los jugos intestinales, B-17-MP se forma probablemente mediante la pancreatina. También se forman los metabolitos inactivos secundarios, beclometasona-21-monopropionato (B-21-MP) y beclometasona (BOH). La hidrólisis de BDP en los fluidos intestinales se confirmó en un estudio cuyo objetivo fue cuantificar BDP y sus metabolitos en efluentes de ileostomía de pacientes que fueron sometidos a ileostomía terminal. Después de una dosis intravenosa, la disposición de BDP y B-17-MP se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (150 y 120 l/h, respectivamente) con un volumen de distribución reducido en estado de equilibrio para BDP (20 l) y una distribución tisular elevada para B-17-MP (424 l). Las semividas de eliminación terminal son 0,5 h y 2,7 h para BDP y B-17-MP, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente elevada. La excreción renal de BDP y sus metabolitos es insignificante. La excreción fecal es la vía preferente de eliminación de BDP principalmente en forma de metabolitos polares.

Se evaluó la farmacocinética de BDP y su metabolito activo, B-17-MP, tras administraciones orales únicas y repetidas de BIDICLIN en pacientes con colitis ulcerosa. Los niveles de BDP siempre estuvieron por debajo del límite de cuantificación (<20 µg/ml). La concentración plasmática máxima de B-17-MP, obtenida tras 2 semanas de tratamiento con 5 mg de BIDICLIN una vez al día, fue similar, es decir, aproximadamente de 1 ng/ml, a la C_{max} observada con una dosis de 1 mg de BDP administrada mediante inhalación. La disponibilidad sistémica de B-17-MP en comparación con una dosis intravenosa fue del 20%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica con dipropionato de beclometasona dieron como resultado efectos dependientes de la dosis típicos de los glucocorticoides.

El dipropionato de beclometasona no es genotóxico y no se han observado evidencias de carcinogénesis en ratas.

Los estudios de toxicidad en reproducción realizados en animales demostraron efectos teratogénicos y embriofetales en ratones y conejos, así como un aumento de la tasa de abortos y un crecimiento uterino retardado en monos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa (E464)
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Macrogol 4000
Copolímero de metacrilato de metilo y ácido metacrílico (1:1)
Dióxido de titanio (E171)
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/Al/PVDC.
Envase de 10 ó 30 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PROMEDICA S.r.l.
Vía Palermo 26/A
43122 Parma (Italia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 66.707

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

Fecha de autorización: 18 de abril de 2005
Fecha de renovación: noviembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2019