

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intestifalk 2 mg / dosis espuma rectal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada aplicación de 1,2 g de espuma contiene 2 mg de budesónida.

Excipientes con efecto conocido: Una pulsación de Intestifalk 2 mg / dosis espuma rectal contiene 600,3 mg de propilenglicol, 8,4 mg de alcohol cetílico y 15,1 mg de alcohol cetosteárico (componente de la cera emulsificante)..

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Espuma rectal en envase presurizado.

Espuma cremosa firme de color blanco a blanco grisáceo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa limitada al recto y al colon sigmoide

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos de edad > 18 años:

1 aplicación de 2 mg de budesónida al día.

Población pediátrica

No se recomienda la administración de Intestifalk 2 mg espuma rectal a los niños, pues no se dispone de experiencia suficiente en este grupo de edad

Forma de administración:

Intestifalk 2 mg espuma rectal puede ser aplicado por la mañana o por la noche.

Primeramente se ajusta un aplicador al recipiente y después se agita aproximadamente durante 15 segundos antes de insertar el aplicador en el recto hasta el momento en que empieza a resultar molesto. Tenga en cuenta que la dosis es lo suficientemente exacta sólo cuando la cabeza dosificadora está totalmente invertida y lo más vertical posible.

Para administrar una dosis de Intestifalk 2 mg espuma rectal, el dosificador debe presionarse completamente y liberarse muy lentamente de nuevo.

Después de la activación se debe mantener el aplicador en la posición de 10 a 15 segundos antes de retirarlo del recto.

Los mejores resultados se obtienen cuando se ha evacuado el intestino antes de administrar Intestifalk 2 mg espuma rectal.

Duración del tratamiento

El médico determinará la duración del tratamiento. Un episodio agudo generalmente revierte a las 6-8 semanas. Intestifalk 2 mg espuma rectal no debe utilizarse tras este periodo de tiempo..

4.3. Contraindicaciones

El uso de Intestifalk 2 mg espuma rectal 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 2 mg espuma rectal produce concentraciones sistémicas de esteroides inferiores a las obtenidas con el tratamiento esteroideo oral convencional. La sustitución de otros medicamentos esteroideos por Intestifalk puede motivar una reaparición o una recidiva de los síntomas debido al cambio en las concentraciones sistémicas de los esteroides.

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

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, amebicas 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 la 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 colangitis 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 por vía oral 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 hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y reducir la respuesta 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

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

Este medicamento contiene 600,3 mg de propilenglicol en cada pulsación de Intestifalk espuma rectal. El propilenglicol puede causar irritación en la piel.

El alcohol cetílico y el alcohol cetosteárico pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

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 (3 mg 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 inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir, itraconazol, claritromicina y el zumo de pomelo, puedan producir también elevaciones importantes de las concentraciones plasmáticas de budesónida. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de éstos de budesónida.

- Inductores de CYP3A4:

Los compuestos o fármacos tales como la carbamazepina y rifampicina, inductores de CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica y también local en la mucosa intestinal de 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 cual podría obligar a adaptar o reducir la dosis de este 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.

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 2 mg espuma rectal 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 2 mg espuma rectal 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 aplicación de Intestifalk 2 mg espuma rectal 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: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

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
	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 ellugar</u>	Frecuente	Quemazón y dolor en el recto
	Muy rara	Cansancio, malestar

En los estudios clínicos con Intestifalk 2 mg espuma rectal se notificaron además las reacciones adversas siguientes (frecuencia: poco frecuente): aumento del apetito, aumento de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, parestesias en la región abdominal, fisura anal, estomatitis aftosa, urgencia frecuente para defecar, sangrado rectal, aumento de las transaminasas (GOT, GPT), aumento de los parámetros de la colestasis (GGT, fosfatasa alcalina), aumento de la amilasa, cambios del colesterol, infección urinaria, mareos, alteraciones del olfato, insomnio, aumento de la sudoración, astenia, aumento del peso corporal.

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

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.

Algunas de las reacciones adversas se notificaron tras una administración oral de budesónida a largo plazo.

Debido a su acción local, el riesgo de reacciones adversas a Intestifalk 2 mg espuma rectal es generalmente menor que el tratamiento con glucocorticoesteroides de acción sistémica.

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).

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: 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: Antiinflamatorios intestinales, corticoides locales.

Código ATC: A07 EA 06

El mecanismo exacto de la acción de budesónida en el tratamiento de la colitis ulcerosa / proctosigmoiditis 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 budesónida se basa fundamentalmente en una acción intestinal local. La budesónida es un glucocorticoesteroide con marcado efecto antiinflamatorio local. A una dosis de 2 mg de budesónida, aplicada rectalmente, budesónida no produce prácticamente una supresión del eje HHS.

Intestifalk 2 mg espuma rectal investigada hasta una dosis diaria de 4 mg de budesónida mostró virtualmente no influenciar los niveles de cortisol plasmático.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de budesónida la disponibilidad sistémica es de aprox. el 10%. Tras la administración rectal las áreas de las curvas de concentración-tiempo son aproximadamente 1,5 mayores que en los controles históricos considerando unas dosis idénticas de budesónida oral. Los picos de los niveles se obtienen tras una media de 2-3 horas tras la aplicación de Intestifalk 2 mg espuma rectal.

Distribución

La budesónida tiene un elevado volumen de distribución (aproximadamente 3 l/kg.). La unión a las proteínas plasmáticas es del 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. El aclaramiento medio, determinado mediante HPLC, es de alrededor de 10-15 l/min.

Extensión

Una investigación con Intestifalk 2 mg espuma rectal marcada con tecnecio en pacientes con colitis ulcerosa, mostró que la espuma se extiende por todo el sigmoide.

Población de pacientes específicos (enfermedades hepáticas)

Dependiendo del tipo y gravedad del trastorno hepático, el metabolismo de budesónida puede disminuir.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Investigaciones preclínicas en perros han mostrado que Intestifalk 2 mg espuma rectal se tolera bien localmente.

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. 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 primarias, 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 humanos.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol cetílico
Acido cítrico monohidrato
Edetato disódico
Cera emulsificante
Macrogol éter estearílico
Propilenglicol
Agua purificada

Propelentes:

n-Butano
Isobutano
Propano

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura: 4 semanas

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

Este envase es un envase presurizado, que contiene un propelente inflamable.

No exponer a una temperatura superior a 50°C, proteger de la luz solar directa.

No debe perforarse o quemarse, ni siquiera cuando esté vacío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de aluminio presurizado con válvula dosificadora junto con 14 aplicadores de PVC revestidos con parafina ligera blanca y parafina líquida para la administración de la espuma y 14 bolsas de plástico para la eliminación higiénica de los aplicadores.

Tamaños de envase:

Envase original con 1 aerosol, conteniendo espuma rectal suficiente para al menos 14 aplicaciones de 1,2g cada una.

Envase original con 2 aerosoles conteniendo espuma rectal suficiente para al menos 2 x 14 aplicaciones de 1,2g cada una.

Envase de uso hospitalario con 1 aerosol, conteniendo espuma rectal suficiente para al menos 14 aplicaciones de 1,2g cada una.

Puede que no todos los envases estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. .

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.181

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

Julio 2009

Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/11/2021