

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intestifalk Uno 9 mg granulado gastrorresistente.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 9 mg de budesonida.

Excipientes con efecto conocido: cada sobre contiene 828 mg de sacarosa, 36 mg de lactosa monohidrato, 900 mg de sorbitol (E420).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado gastrorresistente.

Gránulos de color blanco o blanquecino y polvo de color blanco o amarillo pálido con esencia de limón introducidos en un sobre.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Inducción de la remisión en pacientes con colitis microscópica activa en adultos  $\geq 18$  años de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Enfermedad de Crohn y colitis microscópica

*Adultos > 18 años de edad:*

La dosis diaria recomendada es de 1 sobre (conteniendo granulado gastrorresistente con 9 mg de budesonida) una vez al día, por la mañana, aproximadamente media hora antes del desayuno.

##### *Población pediátrica*

No se recomienda la administración de Intestifalk Uno 9 mg granulado a los niños y adolescentes, ya que no se dispone de suficiente experiencia en este grupo.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No existen recomendaciones posológicas específicas para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Debido a que la información en esa población de pacientes es limitada, no se puede hacer una recomendación de dosis específica (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

##### Forma de Administración

Vía oral.

El contenido de 1 sobre debe tomarse antes del desayuno. Los gránulos deben de colocarse en la lengua y tragarse enteros, con abundante líquido (por ejemplo un vaso de agua). Los gránulos no deben de masticarse ni triturarse para evitar la destrucción del recubrimiento gastrorresistente de los mismos. La desintegración prematura afectaría a la disposición del medicamento de una manera imprevisible.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe limitarse a 8 semanas.

#### Terminación del tratamiento

El tratamiento con Intestifalk Uno 9 mg granulado no debe interrumpirse bruscamente. Al final del tratamiento, Intestifalk Uno 9 mg granulado debe de administrarse prolongando los intervalos entre dosis, es decir, un día sí y otro no, durante 2 semanas. Después podrá concluirse el tratamiento.

### **4.3. Contraindicaciones**

Intestifalk Uno 9 mg granulado no se debe administrar en caso de 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 Uno 9 mg granulado produce concentraciones sistémicas de esteroides inferiores a las obtenidas con el tratamiento glucocorticosteroideo oral convencional. La sustitución de otros medicamentos glucocorticosteroideo 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 afección en la que los glucocorticoides 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 síntomas extraintestinales (por ejemplo: de los ojos, piel, articulaciones).

Pueden producirse los efectos sistémicos característicos de los glucocorticosteroides, 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).

#### Infección

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria aumenta la propensión 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. Muy 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 corticoesteroides y quizá sea necesario incrementar la dosis.

### Sarampión

Los pacientes con el sistema inmunitario comprometido que hayan 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 glucocorticoides de forma crónica. Puede haber una 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, debe esperarse un aumento de la disponibilidad sistémica de la budesonida en todos los pacientes con alteraciones graves de la función hepática.

Sin embargo, en pacientes con enfermedades hepáticas, sin cirrosis hepática, la budesonida 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 hipotálamo-hipófiso-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 glucocorticoesteroideo sistémico.

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

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

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

Este medicamento contiene 900 mg de sorbitol en cada sobre. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

#### **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 budesonida (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 budesonida, las concentraciones se elevaron aproximadamente 3 veces. Puesto que no se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas, se debe evitar el uso de la combinación.

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

###### - *Inductores de CYP3A4:*

Los compuestos o fármacos tales como la carbamazepina y rifampicina, inductores de CYP3A4, podrían reducir la exposición sistémica y local en la mucosa intestinal de la budesonida. Podría ser necesario un ajuste de la dosis de budesonida (usando, por ejemplo, las cápsulas de 3 mg).

###### - *Sustratos de CYP3A4:*

Los compuestos o fármacos metabolizados por CYP3A4 podrían competir con la budesonida. Esto podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesonida cuando la sustancia en competencia posea mayor afinidad por CYP3A4, mientras que, si es la budesonida 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.

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

- *Compuestos fijadores de esteroides*

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 Uno 9 mg granulado, estas interacciones podrían provocar una disminución del efecto de la budesonida. Por tanto, estos preparados no se deben tomar simultáneamente sino respetando un intervalo de al menos dos horas.

Dado que el tratamiento con budesonida puede suprimir la función suprarrenal, la 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 Uno 9 mg granulado se considere imprescindible, debe evitarse su administración durante el embarazo. Existen pocos datos sobre los desenlaces de los embarazos tras la administración de budesonida en seres humanos. Si bien, los datos obtenidos tras la exposición a la budesonida inhalada en un gran número de embarazos no indicaron efectos adversos, es de esperar que la concentración de budesonida en plasma sea mayor en el tratamiento con Intestifalk Uno 9 mg granulado en comparación con la administración de la budesonida inhalada.

En animales gestantes, la administración de budesonida, 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 budesonida se excreta en la leche materna (se dispone de datos de excreción tras uso por vía inhalatoria).

Sin embargo, tras la ingestión de Intestifalk Uno 9 mg granulado gastrorresistente administrado dentro de los límites terapéuticos solo son previsibles efectos menores en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con budesonida 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 la budesonida en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad tras el tratamiento con budesonida (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)

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia según convención MeDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	Frecuentes	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 de la corteza suprarrenal, estrías rojas, acné esteroideo, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo amenorrea, hirsutismo, impotencia)
	Muy raras	Retraso del crecimiento en niños
<u>Trastornos oculares</u>	Raras	Glaucoma, cataratas visión borrosa (ver también sección 4.4)
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Úlcera duodenal o gástrica
	Raras	Pancreatitis
	Muy raras	Estreñimiento
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	Frecuentes	Aumento del riesgo de infección

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia según convención MeDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	Frecuentes	Dolor muscular y articular, debilidad muscular y calambres, osteoporosis
	Raras	Osteonecrosis
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Frecuentes	Cefalea
	Muy raras	Seudotumor cerebral, incluyendo papiledema en adolescentes
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	Frecuentes	Depresión, irritabilidad, euforia
	Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotora, ansiedad
	Raras	Agresividad
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Frecuentes	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 administración</u>	Muy raras	Cansancio, malestar

La mayoría de las reacciones adversas mencionadas en esta Ficha Técnica o RCP también son previsibles para los tratamientos con otros glucocorticosteroides.

Ocasionalmente, pueden aparecer algunas de las reacciones adversas típicas de los glucocorticoesteroides sistémicos estas reacciones adversas 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 reacciones adversas asociadas 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).

### 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. Sitio web: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Corticoesteroides de acción local, código ATC: A07 EA 06

No se conoce completamente el mecanismo exacto de la acción de budesonida en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos procedentes de los estudios de farmacología clínica y de los ensayos clínicos controlados indican claramente que el modo de acción de Intestifalk granulado se basa fundamentalmente en una acción local sobre el intestino. La budesonida es un glucocorticoesteroide con un marcado efecto antiinflamatorio local. A dosis clínicamente equivalentes a las de los glucocorticosteroides de acción sistémica, budesonida produce una supresión del eje HHS significativamente inferior y ejerce un menor impacto en los marcadores de la inflamación.

Este medicamento, mostró ejercer una influencia dosis-dependiente sobre las concentraciones plasmáticas del cortisol, que a la dosis recomendada de 9 mg de budesonida / día, es significativamente inferior a la ejercida por dosis clínicamente efectivas equivalentes de glucocorticosteroides sistémicos.

### Eficacia clínica y seguridad

#### 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 y/o colon ascendente, se comparó la eficacia de 9 mg de budesonida administrada en una única dosis diaria (9 mg al día) con un tratamiento dividido en tres tomas al día de 3 mg de budesonida (3 mg tres veces al día).

El criterio de valoración de la 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 budesonida una vez al día frente al tratamiento de 3 mg de budesonida tres veces al día.

No se comunicaron reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento.

#### *Colitis microscópica*

#### Estudios clínicos de la inducción de la remisión en la colitis colágena

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la budesonida para la inducción de la remisión en la colitis colágena en dos estudios prospectivos, con enmascaramiento doble, aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos con pacientes con colitis colágena activa.



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

En otro estudio se asignó aleatoriamente a 14 pacientes a un tratamiento con 9 mg de budesonida al día y a 14 pacientes a un placebo. La variable principal de la eficacia fue la respuesta clínica, definida como un descenso a  $\leq 50$  % de la actividad de la enfermedad en el momento inicial, definiéndose la actividad clínica de la enfermedad como el número de deposiciones durante los últimos 7 días. El 57,1 % de los pacientes del grupo de la budesonida y el 21,4 % de los pacientes del grupo del placebo alcanzaron una respuesta clínica ( $p = 0,05$ ). La budesonida fue segura y bien tolerada. No se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el grupo de la budesonida.

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

Se evaluó la eficacia clínica y la seguridad de la budesonida en la inducción de la remisión en la colitis linfocítica en un estudio prospectivo, con enmascaramiento doble, con doble simulación, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico con pacientes con colitis linfocítica activa.

El criterio de valoración principal fue la tasa de remisión clínica, definida como un máximo de 21 deposiciones, de ellas no más de 6 deposiciones acuosas, en los últimos 7 días antes de la última visita. Se asignó aleatoriamente a 57 pacientes (19 pacientes a cada uno de los grupos: budesonida, mesalazina y placebo) que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio (budesonida: 9 mg una vez al día; mesalazina: 3 g una vez al día). La duración del tratamiento fue de 8 semanas.

En el análisis de confirmación, un número significativamente mayor de pacientes del grupo de la budesonida (78,9 %) que de pacientes del grupo del placebo (42,1 %) alcanzó el criterio de valoración principal, lo cual muestra la superioridad de la budesonida sobre el placebo ( $p = 0,010$ ). De los pacientes del grupo de la mesalazina, el 63,2 % alcanzó la remisión clínica ( $p = 0,097$  en comparación con el placebo).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Debido al revestimiento específico de Intestifalk Uno 9 mg granulado, hay una fase de latencia de 2-3 horas. En voluntarios sanos en ayunas, las concentraciones máximas medias de budesonida en plasma de 2,2 ng/ml se producen aproximadamente 6 horas después de la administración de una dosis oral única de 9 mg de budesonida en forma de granulado gastroresistente.

En un estudio con una dosis única de 3 mg de budesonida gránulos gastroresistentes se observó que la ingesta concomitante de alimentos puede retrasar la liberación de los gránulos en el estómago aproximadamente 2-3 horas, prolongando la fase de latencia hasta 4-6 horas, sin cambios en la tasa de absorción.

#### Distribución:

La budesonida tiene un elevado volumen de distribución (aproximadamente 3 l/kg.). El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 85-90%.

#### Biotransformación:

La budesonida experimenta una amplia biotransformación en el hígado (aproximadamente del 90 %), dando lugar a metabolitos con escasa actividad glucocorticoesteroidea. La actividad glucocorticoesteroidea de los metabolitos principales, 6 $\beta$ -hidroxibudesonida y 16 $\alpha$ -hidroxiprednisolona, es inferior al 1 % de la actividad de la budesonida

#### Eliminación:

El valor medio de la semivida de eliminación de la budesonida es de aproximadamente 3-4 horas. La disponibilidad sistémica tanto en voluntarios sanos como en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en ayunas es de aproximadamente el 9-13%. El aclaramiento de budesonida, es aproximadamente de 10-15 l/min.

La budesonida se elimina por vía renal, de hacerlo, solo en cantidades mínimas.

#### Grupos específicos de pacientes (enfermedad hepática):

Una proporción relevante de la budesonida se metaboliza en el hígado. La exposición sistémica a la budesonida puede estar aumentada en pacientes con alteraciones de la función hepática debido a la disminución del metabolismo de budesonida que es realizado por CYP3A4. Esto dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad hepática.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos de toxicidad aguda, subcrónica y crónica de budesonida demostraron atrofia del timo y de la corteza suprarrenal y una reducción que afecta fundamentalmente a los linfocitos. Estos efectos fueron menos marcados o de igual magnitud que 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, estos efectos esteroideos podrían ser también importantes en el hombre.

La budesonida no tuvo efectos mutagénicos en una serie de ensayos “*in vitro*” e “*in vivo*”.

En estudios crónicos en ratas sobre el uso de budesonida 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 han descrito también con otros glucocorticoesteroides en estudios en ratas, y que por tanto constituyen efectos de este grupo farmacológico en esta especie.

La budesonida no presenta efectos sobre la fertilidad en ratas. En animales gestantes, la budesonida, al igual que otros glucocorticoesteroides, ha demostrado producir muerte fetal y alteraciones del desarrollo fetal (menor tamaño de la camada, retraso en el crecimiento intrauterino de los fetos y anomalías esqueléticas). Se ha notificado que algunos glucocorticoides producen fisura palatina en animales. No se ha establecido la importancia de estos hallazgos en humanos (ver también sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Copolímero de metacrilato de amonio (tipo A) (Eudragit RL),  
copolímero de metacrilato de amonio (tipo B) (Eudragit RS),  
ácido cítrico (para ajuste del pH)  
lactosa monohidrato,  
esencia de limón  
estearato de magnesio  
copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L100),  
copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2) (Eudragit S100),  
povidona K25,  
sucralosa,  
almidón de maíz,  
sacarosa,  
sorbitol (E420),  
talco,  
citrato de trietilo,  
goma xantán.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Sobres de lámina de poliéster / aluminio / polietileno

Tamaños de envase: 15, 20, 30, 50 y 60 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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 Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Alemania

Tel.: +49 (0) 761 15 14 -0

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

75467

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

Fecha de la primera autorización: 10 diciembre 2010

Fecha de la última renovación: 09/mayo/2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2021