

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intestifalk 4 mg supositorios

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada supositorio contiene 4 mg de budesonida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Supositorio

Supositorios de color blanco con forma de torpedo (de aproximadamente 2 cm de longitud) con la superficie lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo de la fase aguda de colitis ulcerosa leve a moderada, limitada al recto (proctitis ulcerosa) en pacientes adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es de 4 mg de budesonida en un supositorio de 4 mg.

Forma de administración

Solo para administración por vía rectal.

Intestifalk 4 mg supositorios se debe administrar a la hora de acostarse. Si es posible, se debe evacuar el intestino antes de administrar Intestifalk 4 mg supositorios para obtener los mejores resultados.

Duración del tratamiento

El médico determinará la duración del tratamiento. Un episodio agudo generalmente revierte a las 6-8 semanas. Intestifalk 4 mg supositorios no debe utilizarse tras este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Actualmente no se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la budesonida se excreta a través de los riñones solo en escasa medida, los pacientes con insuficiencia de leve a moderada pueden ser tratados con las mismas dosis que los pacientes sin insuficiencia renal.

Aunque no se espera que la farmacocinética de la budesonida se altere en pacientes con insuficiencia renal, en ausencia de más datos, se debe tener precaución al administrar el producto a pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Intestifalk 4 mg supositorios no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se debe tener precaución al administrar el producto a estos pacientes (ver también las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Personas de edad avanzada (>65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis especial. Sin embargo, la experiencia con el uso de Intestifalk 4 mg supositorios en personas de edad avanzada es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Intestifalk 4 mg supositorios en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

4.3. Contraindicaciones

- 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

Se requiere precaución en 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. Tales efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, 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 zóster 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-zóster (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 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 por vía oral fue segura y bien tolerada. No es necesario un ajuste de la dosis específico para Intestifalk 4 mg supositorios en el caso de pacientes con enfermedades hepáticas no cirróticas o solo con trastornos leves de la función hepática.

Pacientes con trastornos renales

Aunque no se espera que la farmacocinética de la budesonida se altere en pacientes con insuficiencia renal, en ausencia de más datos, se debe tener precaución al administrar el producto a pacientes con insuficiencia renal grave.

Alteraciones visuales

Se han notificado 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 han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Interferencia con pruebas serológicas

Debido a que la función suprarrenal puede verse suprimida por el tratamiento con budesonida, una prueba de estimulación con ACTH para diagnosticar insuficiencia hipofisaria podría mostrar resultados falsos (valores bajos).

Personas de edad avanzada (>65 años)

Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, en los pacientes de edad avanzada debe vigilarse estrechamente la posible aparición de reacciones adversas.

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 y se sospeche que existe supresión suprarrenal, se recomienda suplementar con un glucocorticoesteroide sistémico.

El tratamiento con Intestifalk 4 mg supositorios da como resultado niveles de esteroides sistémicos inferiores a los obtenidos con el tratamiento convencional con glucocorticoesteroides orales con corticoides de acción sistémica. El cambio desde otro tratamiento con glucocorticoesteroides puede provocar la reaparición de los síntomas en relación con el cambio en los niveles de esteroides sistémicos.

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene budesonida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Glucósidos cardíacos

La deficiencia de potasio, una reacción adversa posible y conocida de los glucocorticoides, puede potenciar la acción de los glucósidos.

Saluréticos

El uso concomitante de glucocorticoides puede aumentar la excreción de potasio y agravar la hipopotasemia.

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 el 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 adversas 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 budesónida.

Inductores de CYP3A4

Los compuestos o fármacos tales como la carbamazepina y rifampicina, inductores de CYP3A4, podrían reducir la exposición sistémica y también 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 podrían competir con la budesónida. Esto podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesónida si la sustancia en competencia posee 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Salvo que el tratamiento con Intestifalk 4 mg supositorios se considere imprescindible, debe evitarse su administración durante el embarazo. Existen pocos datos sobre los resultados tras la administración de budesonida en el embarazo en humanos. Si bien los datos obtenidos tras la exposición a la budesonida inhalada en un gran número de embarazos expuestos no indicaron efectos adversos, es de esperar que la concentración máxima de budesonida en plasma sea mayor en el tratamiento con Intestifalk 4 mg supositorios en comparación con la budesonida administrada por vía inhalatoria. 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 por la leche materna (se dispone de datos de excreción tras uso por vía inhalatoria). Sin embargo, solo son previsibles efectos menores en el niño lactante tras la aplicación de Intestifalk 4 mg supositorios dentro de los límites terapéuticos. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento 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

La influencia de Intestifalk 4 mg supositorios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han observado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con Intestifalk 4 mg supositorios.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos endocrinos</i>		Insuficiencia suprarrenal
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubor
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal, flatulencia, pancreatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Trastorno menstrual, menstruación irregular
<i>Exploraciones complementarias</i>	Cortisol disminuido	

Las siguientes reacciones adversas conocidas del grupo terapéutico (corticosteroides, budesonida) también se pueden producir con Intestifalk 4 mg supositorios (frecuencia no conocida):

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Riesgo aumentado de infección
<i>Trastornos endocrinos</i>	Síndrome de Cushing
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipopotasemia, hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión, irritabilidad, euforia, hiperactividad psicomotora, ansiedad, agresividad
<i>Trastornos oculares</i>	Glaucoma, cataratas, visión borrosa (ver también sección 4.4)

<i>Trastornos vasculares</i>	Riesgo aumentado de trombosis, vasculitis, hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dispepsia, úlceras gástricas y duodenales, estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Exantema alérgico, petequias, retraso en la cicatrización de heridas, dermatitis de contacto, equimosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, artralgia, debilidad muscular, contracciones musculares, osteoporosis, osteonecrosis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Malestar general, cansancio

Estas reacciones adversas son típicas de los glucocorticoesteroides sistémicos. Su aparición depende de la dosis, del periodo de tratamiento, del tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y de la sensibilidad individual.

Debido a su acción local, el riesgo de reacciones adversas sistémicas a Intestifalk 4 mg supositorios es generalmente menor que con el tratamiento con glucocorticoesteroides de acción sistémica.

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

En caso de sobredosis a corto plazo, no se requiere tratamiento médico de urgencia. No hay un antídoto específico. El tratamiento posterior debe ser sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales, corticoesteroides de acción local. Código ATC: A07EA06

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto de la budesonida en el tratamiento de la colitis/proctitis ulcerosa no se conoce por completo. Los datos procedentes de los estudios de farmacología clínica y de los ensayos clínicos controlados indican firmemente que el modo de acción de la budesonida se basa fundamentalmente en una acción intestinal local. La budesonida es un glucocorticoesteroide con marcado efecto antiinflamatorio local.

Eficacia clínica

Un estudio clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y con doble simulación (BUS-4/UCA) comparó el tratamiento rectal con Intestifalk 4 mg supositorios (grupo de BUS) frente a Intestifalk 2 mg espuma rectal (grupo de BUF) en el tratamiento de pacientes con proctitis ulcerosa de leve a moderadamente activa. Se aleatorizó a 577 pacientes adultos (1:1) y se les administró 4 mg de budesonida una vez al día en forma de supositorio o 2 mg de budesonida una vez al día en forma de espuma rectal durante ocho semanas. Los criterios coprincipales de valoración de la eficacia fueron la remisión clínica (definida como una subpuntuación del UC-DAI modificado para la frecuencia de las deposiciones de 0 o 1 y para la rectorragia de 0) y curación de la mucosa (definida como una subpuntuación del UC-DAI modificado para el aspecto de la mucosa de 0 o 1). En el análisis por protocolo (CPP), 197 de 250 pacientes (78,8 %) con aplicación de BUS y 194 de 261 pacientes (74,3 %) con aplicación de BUF alcanzaron la remisión clínica (conjunto de análisis completo [CAC]: 211 de 281 pacientes [75,1 %] en el grupo de BUS y 204 de 290 pacientes [70,3 %] en el grupo de BUF). La tasa de pacientes con curación de la mucosa en el grupo de BUS fue del 81,2 % (CPP; 203 de 250 pacientes) en comparación con el 81,2 % (CPP; 212 de 261 pacientes) en el

grupo de BUF (CAC: 214 de 281 pacientes [76,2 %] en el grupo de BUS frente a 220 de 290 pacientes [75,9 %] en el grupo de BUF).

En comparación con el valor inicial, los niveles de cortisol matutino al final del tratamiento se redujeron de forma estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento del estudio BUS-4/UCA con una disminución más pronunciada en el grupo de 4 mg de BUS que en el grupo de 2 mg de BUF. No se ha establecido la importancia clínica de estos resultados.

La comparación entre las aplicaciones matutina y nocturna del supositorio dio lugar a una diferencia significativa a favor de la aplicación nocturna ($p = 0,03$) con una diferencia en la tasa de pacientes que responden al tratamiento del 10,7 % para la curación de la mucosa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración rectal de Intestifalk 4 mg supositorios a sujetos sanos, la budesonida mostró una mediana de retraso de 0 h y un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de 3,50 h. La concentración plasmática máxima media (C_{max}) fue de 2,39 ng/ml y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) fue de 17,0 h*ng/ml.

La administración repetida de Intestifalk 4 mg supositorios una vez al día durante 6 días en sujetos sanos no produjo acumulación; la C_{max} fue de 2,65 ng/ml y el AUC en el intervalo de administración de 24 h ($AUC_{0-\tau}$) fue de 15,4 h*ng/ml.

Distribución

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

Biotransformación

La budesonida experimenta una profunda biotransformación en la mucosa intestinal y en el hígado, dando lugar a metabolitos con escasa actividad glucocorticoesteroidea. La actividad glucocorticoesteroidea de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1 % de la actividad de la budesonida.

Eliminación

La mediana de la semivida de eliminación de la budesonida tras la administración por vía rectal es de 3,97 horas en sujetos sanos. La budesonida tiene una tasa de aclaramiento alta, de alrededor de 80 l/h. Menos del 1 % de la dosis administrada se elimina en forma de budesonida intacta mediante eliminación renal.

Se observó una disminución relacionada con la edad en la tasa de eliminación tras la administración por vía rectal de budesonida.

Insuficiencia hepática

Una proporción importante de budesonida es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4. La exposición sistémica a la budesonida aumenta considerablemente en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han realizado estudios con Intestifalk 4 mg supositorios en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos de toxicidad aguda, subcrónica y crónica sobre la budesonida demuestran atrofia del timo y de la corteza suprarrenal y una reducción que afecta fundamentalmente a los linfocitos.

La budesonida no tuvo efectos mutagénicos en distintos ensayos *in vitro* e *in vivo*.

En los 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 un aumento de la sobrecarga metabólica y de los efectos anabólicos sobre el hígado, todos los cuales se constatan también con otros glucocorticoesteroides en estudios en ratas y, por tanto, constituyen efectos de clase.

La budesonida no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas. En animales gestantes, la budesonida, al igual que otros glucocorticoesteroides, produce muerte fetal y alteraciones del desarrollo fetal (camadas más pequeñas, retraso del crecimiento intrauterino de los fetos y anomalías esqueléticas). Se ha notificado que algunos glucocorticoides producen hendidura palatina en animales. No se ha establecido la importancia clínica de estos hallazgos en el ser humano (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Palmitato de ascorbilo E 304(i)
Glicéridos semisintéticos sólidos.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tiras peel off de PVC/LDPE o de PVC/PVdC/LDPE de color blanco.
Tamaños de envase de 12, 30, 55 o 60 supositorios.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 1514-0
Fax: +49 (0)761 1514-321

E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>