



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5880**

BUENOS AIRES, 30 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012635-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ENTOCORT / BUDESONIDE, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 3,0mg, autorizado por el Certificado N° 44.897.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96.

Que a fojas 108 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



DISPOSICION N° **5880**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 34 a 51, desglosando de fojas 34 a 39, para la Especialidad Medicinal denominada ENTOCORT / BUDESONIDE, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 3,0mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.897 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012635-11-3

DISPOSICIÓN N°

5880

nc

Willing
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4

[Handwritten signature]

PROYECTO DE PROSPECTO

ENTOCORT®
Budesonida 3,0 mg
 Cápsulas de liberación controlada

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Budesonida	3,0 mg
Sucrosa	320,0 mg
Copolímero del ácido metacrílico/acrilato de etilo	15,9 mg
Talco	8,0 mg
Etilcelulosa	1,9 mg
Trietil citrato	1,6 mg
Polisorbato 80	0,14 mg
Acetil tributil citrato	0,14 mg
Antiespumante M	0,01 mg

Nota: Las cápsulas de gelatina contienen gránulos para uso oral que son prácticamente insolubles en jugo gástrico y tienen propiedades de liberación controlada ajustadas para que la budesonida se libere en el íleon y colon ascendente.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Budesonida es un glucocorticosteroide con un elevado efecto antiinflamatorio local.

Código ATC: A07E A06

INDICACIONES

ENTOCORT® cápsulas está indicado para la inducción y mantenimiento de la remisión que compromete el íleon y/o el colon ascendente en pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

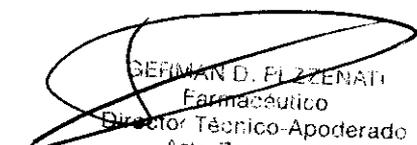
Acción Farmacológica

Se desconoce el mecanismo exacto de los glucocorticosteroides sistémicos (GCS) en el tratamiento e la enfermedad de Crohn. Probablemente son importantes acciones antiinflamatorias, tales como la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y la inhibición de las respuestas inmunes mediadas por citosinas.

Datos clínicos indican que **ENTOCORT®** posee efectos locales altamente anti-inflamatorios. Comparado con prednisolona 40 mg, **ENTOCORT®** ofrece una frecuencia equivalente de remisión clínica en pacientes con enfermedad leve a moderada (puntuación CDAI <450), pero en dosis recomendadas un efecto significativamente menor sobre el eje HPA (ambos para el valor de cortisol plasmático a la mañana, y los valores de cortisol plasmáticos de 24 horas y urinario) y en marcadores sistémicos inflamatorios, glucosa en sangre y fosfatasa alcalina sérica.

A la dosis recomendada, las pruebas de ACTH demuestran un efecto significativamente menor sobre la función adrenal que después del tratamiento con prednisolona 40 mg.





 GERMAN D. PLZZENATI
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



En un análisis de sub-grupo, en pacientes no tratados previamente con esteroide, que investiga la densidad mineral ósea durante el tratamiento con **ENTOCORT®** o prednisolona durante dos años, el tratamiento con **ENTOCORT®** resultó en una pérdida ósea significativamente menor que con prednisolona. En pacientes tratados previamente, no se observaron diferencias entre los grupos.

Propiedades farmacocinética

Absorción

Después de un plan de administración oral de budesonida micronizada y pura, la absorción es rápida y parece ser completa. Después de la dosis de **ENTOCORT®** cápsulas la mayor fracción de la droga es absorbida en el íleon y colon ascendente. En pacientes con enfermedad de Crohn activa, la disponibilidad sistémica después de una dosis única es de entre 12% y 20%. En sujetos sanos estos valores van del 9% al 12%.

A dosis recomendadas parece que los niños tienen concentraciones plasmáticas más elevadas de budesonida que los adultos.

Distribución

La budesonida tiene un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg. El promedio de unión a las proteínas plasmáticas es de 85-90%. Después de una dosis oral de 9 mg de **ENTOCORT®** cápsulas, la concentración plasmática máxima es aproximadamente de 5-10 nmol/L, alcanzada en 3-5 horas.

Biotransformación:

La budesonida es sometida a una extensa biotransformación (=90%) en un primer pasaje a través del hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroidea. La actividad glucocorticosteroidea de los principales metabolitos, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxi-prednisolona, es menor que el 1% de la actividad de la budesonida. El metabolismo de la budesonida es mediado principalmente por la CYP3A, una subfamilia del citocromo 450.

Eliminación

La velocidad de eliminación de budesonida administrada como **ENTOCORT®** cápsulas está limitada por su absorción y la vida media plasmática es de 4 horas promedio. Los metabolitos son excretados como tales o en forma conjugada, principalmente vía renal. No se ha detectado budesonida intacta en la orina. Budesonida tiene una alta depuración sistemática (aproximadamente 1,2 L/min), y la vida media plasmática después de la administración i.v. promedia 2-3 horas.

Linealidad

La cinética de la budesonida es proporcional a las dosis en el rango de dosis terapéuticas.

Datos preclínicos de seguridad

Los resultados de estudios de toxicidad aguda, sub-aguda y crónica demuestran que los efectos sistémicos de budesonida, por ejemplo, aumento reducido de peso corporal, atrofia de tejido linfoide y corteza adrenal, son menos pronunciados o de gravedad similar que los observados después de la administración de otros glucocorticoides.

Budesonida, evaluada en seis diferentes sistemas de prueba, no demostró efectos mutagénicos o clastogénicos.

Una incidencia aumentada de glioma cerebral en ratas machos en un estudio de carcinogenicidad no pudo verificarse en una repetición en la cual la incidencia de glioma no difería entre cualquiera de los grupos con tratamiento activo (budesonida, prednisolona, acetato de triamcinolona) y los grupos de control.

Los cambios hepáticos (principalmente neoplasias hepatocelulares) encontrados en ratas machos en el estudio original de carcinogenicidad se observaron nuevamente en un estudio repetido con budesonida y los corticoesteroides de

GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

referencia. Probablemente estos efectos se relacionan con un efecto del receptor, y por lo tanto, representan un efecto de clase.

La experiencia clínica disponible demuestra que no existe indicación de que budesonida u otros glucocorticoides induzcan glioma cerebral o neoplasias hepatocelulares primarias en seres humanos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para pacientes con dificultad para deglutir, las cápsulas pueden abrirse y el contenido deglutirse después de mezclarlo con una cucharada de puré de manzana. El contenido de las cápsulas no debe molerse o masticarse.

Adultos: La dosis debe ajustarse dependiendo de la actividad de la enfermedad. La dosis recomendada en la enfermedad activa de Crohn es de 9 mg (3 cápsulas) al día durante 8 semanas.

El efecto completo se alcanza generalmente dentro de las 2-4 semanas. Deben tomarse las cápsulas a la mañana.

Deben deglutirse las cápsulas completas.

La dosis recomendada en remisión es de 6 mg (2 cápsulas).

Para reemplazar a la prednisolona en pacientes dependientes de esteroides, la dosis recomendada es de 6 mg una vez al día. Cuando se inicia el tratamiento con **ENTOCORT®** cápsulas, debe disminuirse la dosis de prednisolona.

Ancianos: Dosis de adultos. La experiencia de tratamiento con **ENTOCORT®** cápsulas en pacientes ancianos es limitada.

Niños \geq 8 años de edad, con un peso corporal superior a 25 kg: La dosis diaria recomendada en enfermedad activa leve a moderada es de 9 mg (3 cápsulas) diarias durante 8 semanas. El efecto completo se alcanza generalmente dentro de las 2-4 semanas. Deben tomarse las cápsulas a la mañana.

No se dispone de experiencia de tratamiento por más de 12 semanas.

Pacientes con insuficiencia hepática: La función hepática deteriorada aumenta la biodisponibilidad sistémica de la budesonida.

Puede requerirse aumentar la dosis o la administración de tratamiento adicional sistémico con glucocorticoides en situaciones de estrés, fiebre y presión. Los pacientes diabéticos pueden requerir mayores dosis de insulina durante el tratamiento con glucocorticoides.

El tratamiento con **ENTOCORT®** cápsulas debe disminuirse antes de la suspensión, (*Ver Advertencias y Precauciones*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la budesonida o a cualquiera de los ingredientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se recomienda tener precaución en pacientes con infección, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, anastomosis intestinal reciente, psicosis, insuficiencia cardíaca, glaucoma o cataratas, y en pacientes con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma.

Al transferir del tratamiento convencional con esteroide a **ENTOCORT®**, pueden producirse síntomas relacionados con un cambio de la dosis sistémica de esteroide. Pueden producirse efectos indeseables durante la discontinuación de prednisolona y el inicio del tratamiento con **ENTOCORT®**, (*Ver Reacciones adversas*).

En caso de infecciones, se debe tener precaución extrema e iniciarse un tratamiento causal. La varicela y sarampión pueden empeorar en pacientes tratados con glucocorticoides orales. Se debe tener un cuidado especial en cuanto




GERMAN O. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

a la exposición en pacientes que no hayan tenido estas enfermedades o que carecen de protección contra las mismas. Puede indicarse tratamiento con inmunoglobulina de varicela zoster o (inmunoglobulina intravenosa). Si se presenta varicela, puede considerarse el tratamiento antiviral.

Se debe tener precaución en el tratamiento de individuos en etapa de crecimiento. Se recomiendan las mediciones de crecimiento en niños y adolescentes.

La discontinuación de la administración debe realizarse de manera gradual, ya que puede reducirse la secreción endógena de ACTH después de un tratamiento prolongado con **ENTOCORT®**. Algunos pacientes no se sienten bien de manera no específica durante la fase de abstinencia, con por ejemplo dolor en músculos y articulaciones. Se puede sospechar un efecto general insuficiente de esteroide si, en casos raros, se producen síntomas tales como cansancio, cefalea, náusea y vómito. En estos casos pueden necesitarse un aumento temporario de la dosis de glucocorticoide sistémico.

El reemplazo del tratamiento con esteroide sistémico por **ENTOCORT®** cápsulas a veces desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczemas, que eran previamente controladas por el tratamiento sistémico.

La budesonida puede reducir la respuesta del eje HPA al estrés. En situaciones donde los pacientes deben someterse a cirugía o a otras situaciones de estrés, se recomienda el suplemento de glucocorticoide sistémico.

El metabolismo de budesonida es mediado principalmente por la enzima CYP3A4, una sub-familia del citocromo P450. La inhibición de esta enzima con por ej, ketoconazol y zumo de uva puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica a la budesonida y debe evitarse la combinación, (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando se utilizan cápsulas de **ENTOCORT®** de manera crónica en dosis excesivas, pueden aparecer efectos de glucocorticoesteroide sistémico como hipercorticismismo y supresión adrenal.

La experiencia es limitada en cuanto al tratamiento con budesonida u otros glucocorticoides en nuevos ataques de la enfermedad de Crohn después de un período prolongado de tratamiento.

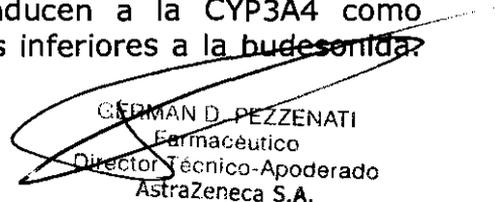
No se dispone de estudios comparativos directos sobre los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con budesonida comparado con el tratamiento intermitente con glucocorticoides.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Ketoconazol 100 mg dos veces al día aumentaron las concentraciones plasmáticas de budesonida oral (3 mg en dosis única) seis veces en promedio sobre la administración concomitante. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de budesonida, las concentraciones aumentaron tres veces en promedio. Como no se dispone de datos sobre recomendaciones de dosificación, debe evitarse la combinación. Si esto no fuera posible, el intervalo de tiempo entre las administraciones de ketoconazol y budesonida deben ser lo más prolongadas posibles. Debe considerarse una reducción de la dosis de budesonida. Es probable que otros inhibidores potentes de CYP3A4 produzcan un aumento marcado de los niveles plasmáticos de la budesonida. Además, debe evitarse la ingesta concomitante de zumo de uva.

El tratamiento concomitante con fármacos que inducen a la CYP3A4 como carbamazepina probablemente produzca exposiciones inferiores a la budesonida. Puede requerirse un ajuste de la dosis.




GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

aumentada, reacciones adversas catabólicas, osteoporosis, atrofia muscular, inhibición del crecimiento (en niños), activación de infecciones (ej. tuberculosis), efectos sobre la tolerancia a carbohidratos, activación de trastornos mentales previos, glaucoma, catarata posterior, trombosis, hipertensión intracraneal benigna. Estas reacciones adversas dependen de la dosis, periodo de tratamiento concomitante y / o ingesta de glucocorticoesteroide previa y susceptibilidad individual.

SOBREDOSIS

Son raros los reportes sobre toxicidad aguda tras una sobredosis de glucocorticoesteroides. No se espera que la sobredosis aguda, incluso en dosis elevadas, cause problemas clínicos. No se dispone de un antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30° C. Se deben mantener las cápsulas en su envase pues contiene desecante. Volver a tapar bien cuando se abre.

PRESENTACIÓN

Envases por 100 cápsulas de liberación controlada.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.897

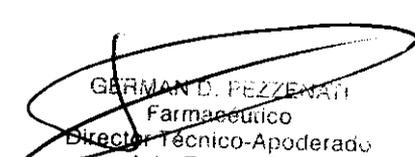
Elaborado en: AstraZeneca AB, Suecia
AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

Entocort® es marca registrada de AstraZeneca

Fecha de revisión: Mayo 2011 (CPP: 2145/11:097/2011)
Disposición ANMAT N°

4)




GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711