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

DISPOSICIÓN N° 7390

BUENOS AIRES, 17 DIC 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018473-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ENTOCORT / BUDESONIDA, forma farmacéutica y concentración: ENEMA 2 mg; CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 3,0 mg, 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 Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 164 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 7390

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 25 a 57, desglosando de fojas 25 a 29 y 40 a 45, para la Especialidad Medicinal denominada ENTOCORT / BUDESONIDA, forma farmacéutica y concentración: ENEMA, 2 mg; CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 3,0 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.897 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018473-12-3

DISPOSICIÓN Nº 7390

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ENTOCORT®
Budesonida 2 mg
Enema

Industria Sueca | Venta bajo receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
(I) Cada tableta contiene: Budesonida micronizada 2,3 mg. Excipientes: Lactosa anhidra; Fosfato sódico de 5-riboflavina; Lactosa; Polividona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.
(II) Cada ml del vehículo contiene: Cloruro de sodio; Parahidroxibenzoato de metilo; Parahidroxibenzoato de propilo; Agua purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Glucocorticoesteroide para tratamiento local
Código ATC A07E A06

INDICACIONES
Colitis ulcerativa.
Proctitis.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
La Budesonida tiene un efecto local anti-inflamatorio en la membrana mucosa intestinal al administrar por vía rectal.
Se desconoce el mecanismo de acción exacto de los glucocorticosteroides en el tratamiento de colitis ulcerosa. Probablemente son importantes las acciones antiinflamatorias, tales como la inhibición de la liberación de los mediadores inflamatorios y la inhibición de las respuestas inmunes mediadas por citoquinas. La potencia intrínseca de Budesonida, medida como la afinidad al receptor glucocorteroide es, aproximadamente, 15 veces más alta que la de la prednisolona.
Con la dosis recomendada, **ENTOCORT®** enema causa cambios que no son clínicamente importantes, tanto en los niveles basales de cortisol plasmático como en la respuesta a la estimulación con ACTH. Los efectos sobre el cortisol matinal y la función adrenal son significativamente menores comparados con el enema de prednisolona de 25 mg diarios.
Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
La disponibilidad sistémica de Budesonida después de una administración oral es aproximadamente de 10%. Después de la administración rectal de **ENTOCORT®** enema en voluntarios sanos, la disponibilidad sistémica es de aproximadamente 15% (rango 3 a 50%).
Como es de esperar con las drogas que tienen un primer paso metabólico elevado, la variabilidad es más amplia cuando se da por vía rectal que después de la dosis oral. Esto se debe a diferencias individuales en el drenaje venoso rectal que produce un by-pass hepático.
Después de la administración rectal, la absorción de Budesonida es rápida y termina esencialmente dentro de las 3 horas.
Distribución
La Budesonida tiene un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es un promedio de 85-90%. La concentración máxima

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

promedio en plasma después de la administración rectal de 2 mg de Budesonida es de 2-3 nanomol/L (rango 1-9nanomol/L), que se alcanza dentro de 1,5 horas.

Biotransformación

La Budesonida sufre una extensa biotransformación (≈90%) en un primer pasaje a través del hígado, originando metabolitos de baja actividad glucocorticosteroidea. La actividad glucocortiroidea del principal metabolito, 6β-hidroxiBudesonida y 16α-hidroxi-prednisolona, es menor que el 1% de la actividad de la Budesonida. El metabolismo de Budesonida es mediado principalmente por la enzima CYP3A4, una sub-familia del citocromo 450.

Eliminación

Los metabolitos son excretados sin cambios o en forma conjugada, principalmente via renal. No se ha detectado Budesonida intacta en la orina.

La Budesonida tiene una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1,2 L/min), y una vida media plasmática después de una dosis i.v. de 2-3 horas en promedio.

Las cinéticas de Budesonida son lineales con la dosis (como se evidenció por los aumentos proporcionales a la dosis de la Cmax y AUC después de una dosis oral de 3,9 y 15 mg de Budesonida dada como **ENTOCORT®** cápsulas).

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

Adultos: Una dosis de suspensión rectal preparada contiene 2 mg se aplica en el recto cada noche durante aproximadamente 4 semanas. El efecto completo se alcanza entre 2-4 semanas. El tratamiento puede extenderse a 8 semanas si fuera necesario.

Para administración, el paciente debe yacer sobre el lado izquierdo, y luego sobre el estómago durante 5 minutos. La suspensión rectal debe retenerse lo más posible, preferentemente durante la noche.

Ancianos: Dosificación de adultos.

Niños: En la actualidad, no se dispone de experiencia de tratamiento con **ENTOCORT®** suspensión rectal en niños.

Pacientes con enfermedad hepática: La función hepática deteriorada aumenta la disponibilidad sistémica de la Budesonida.

Instrucciones para el uso:

ENTOCORT® enema se debe administrar por la noche antes de acostarse.

ENTOCORT® enema consiste en un comprimido y un líquido. Antes del uso, el comprimido debe ser disuelto en el liquido.

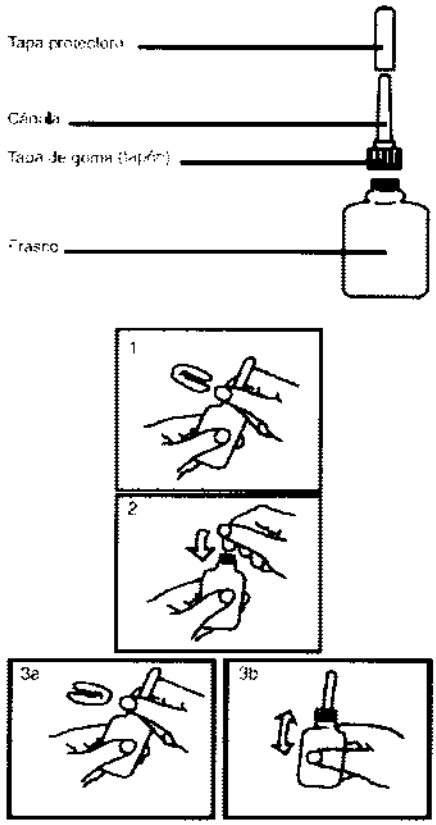
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

M.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

Antes de usar **ENTOCORT®** enema, leer la siguiente información y seguir las instrucciones cuidadosamente.

Cómo preparar ENTOCORT® enema:

1- Desenrosque la cánula, y retire el tapón protector de goma del interior.
2- Saque un comprimido del envase de aluminio e introdúzcala en el frasco.
3a- Enrosque nuevamente la cánula. Asegúrese que la tapa protectora esté bien ajustada.
3b- Agite el frasco vigorosamente por menos 10 segundos o hasta que el comprimido esté disuelto y el líquido hayan alcanzado una coloración amarillenta.
Utilice la bolsa plástica incluida para proteger sus manos cuando deba administrar el enema.
4- Acuéstese sobre el costado izquierdo. Agite nuevamente el frasco antes de retirar la tapa protectora. Vacíe el contenido del frasco en el recto.
5- Gire sobre sí mismo hasta quedar boca abajo. Permanezca en esta posición 5 minutos.
6- Elija la posición deseada para dormir y trate de retener el enema todo el tiempo posible, preferentemente toda la noche.
Nota: Después de la preparación, **ENTOCORT®** enema debe usarse de inmediato.



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Budesonida o cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes con infecciones y otras enfermedades en las cuales los corticoesteroides pueden causar reacciones adversas.
Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes que se transfieren de esteroides orales, ya que se puede esperar trastornos del equilibrio endógeno del cortisol (eje HPA). Se debe reducir con cautela la dosis de esteroide sistémico en estos pacientes. Un valor sobre la función hipotálamo-pituitaria-adrenal puede ser útil para el cambio.
Algunos pacientes sufren malestares inespecíficos durante la fase de interrupción del tratamiento, por ejemplo, dolor muscular y articular. Se debe sospechar una insuficiencia glucocorticosteroidea general si, en raros casos, se produjeran síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos es necesario un aumento temporario de la dosis de glucocorticoides sistémicos.
El reemplazo con **ENTOCORT®** enema de un tratamiento glucocorticosteroideo sistémico puede en algunos casos enmascarar alergias como por ejemplo: rinitis y eczema que previamente estaban controladas por el por el tratamiento sistémico. Estas alergias deben ser controladas sintomáticamente con preparaciones antihistamínicas y/o con tratamiento local.
En estudios *in vivo* se ha demostrado que la administración oral de ketoconazol (un conocido inhibidor de la actividad CYP3A4 en el hígado y en la mucosa intestinal) produjo un aumento de varias veces de la exposición sistémica a la Budesonida oral. Por lo tanto, no se puede excluir que también la administración concomitante de **ENTOCORT®** suspensión rectal y ketoconazol puede resultar en un aumento de la

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

disponibilidad sistémica de Budesonida (*Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
Si se utiliza **ENTOCORT®** de forma crónica en dosis excesivas, pueden aparecer efectos glucocorticoesteroides sistémicos tales como hipercorticismo y supresión adrenal. Si esto se produce, debe retirarse de manera gradual la dosis de **ENTOCORT®** de la misma manera que después del uso a largo plazo de glucocorticoesteroides orales. La forma de dosificación – suspensión rectal – y la vía de administración hacen que sea improbable una sobredosis prolongada.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
El metabolismo de Budesonida es mediado principalmente por la enzima CYP3A4, una sub-familia del citocromo P450. La inhibición de esta enzima con, por ejemplo, ketoconazol puede aumentar la exposición sistémica a Budesonida. (Ver Advertencia especial y precauciones de uso).
Se han observado niveles plasmáticos elevados y efectos relacionados con corticoesteroides en mujeres que reciben estrógenos y anticonceptivos orales, pero no se han observado efectos en las concentraciones plasmáticas de Budesonida en casos de ingesta concomitante de píldoras anticonceptivas en combinaciones de dosis bajas.
A dosis recomendadas, la cimetidina tiene un efecto ligero pero clínicamente insignificante, y el omeprazol no tiene efecto sobre la farmacocinética de la Budesonida oral.
Embarazo y lactancia
Embarazo
La experiencia clínica de mujeres embarazadas es limitada. En estudios en animales, los corticoesteroides demostraron causar malformaciones de diversos tipos (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen tener relevancia en seres humanos. Hasta que se disponga de más experiencia, **ENTOCORT®** no debe administrarse durante el embarazo excepto después de una consideración especial.
Lactancia
La Budesonida pasa a la leche materna, pero no se espera efecto alguno en el lactante a dosis terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas
ENTOCORT® enema no afecta la capacidad de conducir o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS
Reacciones adversos que se observaron en el tratamiento con Entocort suspensión rectal se detallan en la tabla a continuación.

Sistema orgánico	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000, <1/100)	Raro ≥1/10000, <1/1000)	Muy raro (<1/10000)
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema endócrino			Signos o síntomas de efecto glucocor-ticoesteroide incluyendo hipofunción adrenal	

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

7390
N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

Sistema orgánico	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000, <1/100)	Raro ≥1/10000, <1/1000)	Muy raro (<1/10000)
Trastornos psiquiá-tricos		Agitación, insomnio		
Trastornos gastroin-testinales	Flatulen-cia, náusea, diarrea			
Trastornos de la piel y el tejido subcu-taneo	Urticaria, exantema			

En casos raros, pueden aparecer signos y/o síntomas de efectos glucocorticoesteroides sistémicos, incluyendo hipofunción adrenal durante la administración rectal de glucocorticoesteroides. La aparición o no de estos efectos puede que dependa de la dosis, el tiempo de tratamiento, el uso concomitante de otros glucocorticoesteroides, el uso previo de glucocorticoesteroides y la sensibilidad individual.

SOBREDOSIS
No se espera un problema clínico con sobredosis aguda, aún en dosis excesivas, con **ENTOCORT®** enema. Si se usan dosis excesivas en forma crónica, pueden aparecer efectos glucocorticosteroideos sistémicos tales como hipercortisismo y supresión adrenal. Sin embargo, la forma farmacéutica-enema- y la vía de administración hace muy poco probable una sobredosis prolongada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN
Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIÓN
Envases x 1 y x 7 de (I+II)
I= Comprimido dispersable
II= Vehículo para dispersarla

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 44.897

Elaborado en:
AstraZeneca, S-151 85 Södertälje, Suecia
AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha última revisión:
Disposición:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO

ENTOCORT®
Budesonida 3,0 mg
Cápsulas de liberación controlada

Industria Sueca — Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:
Cada cápsula de liberación controlada contiene: Budesonida 3,0 mg. Excipientes: Sucrosa; Copolímero del ácido metacrílico/acrilato de etilo; Talco; Etilcelulosa; Trietil citrato; Polisorbato 80; Acetil tributil citrato; Antiespumante M.

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
Glucocorticoesteroide para tratamiento 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
Propiedades farmacodinámicas
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.
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 farmacocinéticas
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.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261

M.S.A. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

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, 6β-hidroxiBudesonida y 16α-hidroxi-prednisolona, es menor al 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 sin cambios 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 carcinogenecidad 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 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.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

Niños ≥ 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 cardiaca, 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 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 subfamilia 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 hipercorticismo 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.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

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.

Se han observado niveles plasmáticos elevados y efectos relacionados con corticoesteroides en mujeres que reciben estrógenos y anticonceptivos orales, pero no se han observado efectos en las concentraciones plasmáticas de Budesonida en casos de ingesta concomitante de píldoras anticonceptivas en combinaciones de dosis bajas.

A dosis recomendadas, la cimetidina tiene un efecto ligero pero clínicamente insignificante, y el omeprazol no tiene efecto sobre la farmacocinética de la Budesonida oral.

No puede excluirse la interacción con colestiramina o antiácidos. Se recomienda un intervalo de tiempo de 2 horas entre las administraciones de estos fármacos con Budesonida.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios en animales, los glucocorticoides demostraron causar malformaciones de diversos tipos (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), pero estos resultados experimentales en animales no parecen tener relevancia en seres humanos. Al cabo de un tratamiento a largo plazo, se han determinado reducción del peso de la placenta y al nacimiento en seres humanos y en animales. Además, en los casos de tratamiento a largo plazo existe el riesgo de supresión adrenocortical en recién nacido. Por lo tanto, los corticoesteroides deben solamente administrarse durante el embarazo después de una consideración especial.

Lactancia

La Budesonida pasa a la leche materna, pero no se espera efecto alguno en el lactante a dosis terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

La Budesonida no afecta la capacidad de conducir o usar máquinas.

REACCCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron leves a moderadas y de naturaleza no grave.

Sistema orgánico	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000, <1/100)	Muy Raro (<1/10.000)
Trastornos del sistema inmune			Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema endócrino	Síntomas del síndrome de Cushing.		
Trastorno de metabolismo y nutricional	Hipocalemia.		

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 44

Sistema orgánico	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuen-te (≥1/1.000, <1/100)	Muy Raro (<1/10.000)
Trastornos psiquiátricos	Cambios de comportamiento como nerviosismo, insomnio y oscilaciones en el temperamen-to		
Trastornos del sistema nervioso		Temblor	
Trastornos oculares	Reducción de la agudeza visual.		
Trastornos cardiacos	Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia.		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Urticaria, exantema		
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares		Inhibición del crecimiento
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Trastornos menstruales		

Se pueden presentar reacciones adversas típicas a partir de los glucocorticoides (por ejemplo síntomas del síndrome de Cushing, inhibición del crecimiento y curación deteriorada de heridas). Estas reacciones adversas dependen de la dosis, período de tratamiento concomitante y/o ingesta previa de glucocorticoesteroide y susceptibilidad individual. ------
Estudios clínicos demostraron que la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con glucocorticoesteroides es inferior (alrededor de la mitad) en el uso de Entocort cápsulas comparado con prednisolona a la misma dosis terapéutica.

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

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:
Disposición ANMAT N°

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.