

# DISPOSICIÓN Nº 0 1 4 1

BUENOS AIRES,

0 7 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009326-10-7 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 2mg / BUDESODINA 0,02mg/ml forma farmacéutica y concentración: Enema, 2,3mg autorizado por el Certificado Nº 44.897.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 53 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 Nº 425/10.

5



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

Por ello:

# EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 28 a 39 para la Especialidad Medicinal denominada ENTOCORT 2mg / BUDESODINA 0,02mg/ml 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; 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 Nº 1-0047-0000-009326-10-7

DISPOSICION Nº

gg

Dr. OTTO A CREINGHER SUB-INTERVENTOR



## PROYECTO DE PROSPECTO

Olal

# ENTOCORT® 2 mg (Enema) Budesonida 0,02 mg/ml

Industria Sueca

Venta bajo receta

#### **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

(I) Codo tableta contienas

(1) Cada tableta contiene:	
Budesonida micronizada	2,3 mg
Lactosa anhidra	263,0 mg
Fosfato sódico de 5-riboflavina	0,33 mg
Lactosa	1,3 mg
Polividona	30,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,2 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
(II) Cada ml del vehículo conțiene:	
Cloruro de sodio	9 mg
Parahidroxibenzoato de metilo	0,8 mg
Parahidroxibenzoato de propilo	
Agua purificada c.s.p	1 ml

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Budesonida es un glucocorticoide con un elevado efecto antiinflamatorio local.

Código ATC A07E A06

#### **INDICACIONES**

Colitis ulcerativa. Proctitis.

# CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Acción Farmacológica

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

ADRIANA A. J MENEZ
Fasznopourioa
Co-Director Técnico-Apoderada
M.M. 15 577



**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

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 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

Budesonida sufre una extensa biotransformación ( $\approx 90\%$ ) en un primer pasaje a través del hígado, originando metabolitos de baja actividad glucocorticosteroidea. La actividad glucocortiroidea del principal metabolito,  $6\beta$ -hidroxibudesonida y 16a-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 como tales o en forma conjugada, principalmente vía renal. No se ha detectado budesonida intacta en la orina. 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.

ADAMANA L. JIMENEZ Pararacóutica Pararacóutico-Apoderada PARA 15.577



# 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Infecciones bacterianas, micóticas o virales sistémicas o locales. Historia de hipersensibilidad a la budesonida o cualquiera de los ingredientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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 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 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.

A C JIMENEZ Indreutica Téplico-Apoderada I.N. 5.577



# 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 ej, ketoconazol puede por lo tanto 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

Se desconoce si la budesonida pasa a la leche materna.

# Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

**ENTOCORT®** enema no afecta la capacidad de conducir o usar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

En ensayos clínicos, se produjeron reacciones adversas en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados.

Frecuente (>1/100):

Gastrointestinal: flatulencia, diarrea, náusea.

Piel: Urticaria, erupción.

Poco frecuente:

Psiquiátrico: Agitación, insomnio.

Raro (<1/1000):

Psiquiátrico: Ansiedad.

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.

A. HMENEZ

Cáutica

Calchideo-Apoderada

15.577

A. Company S. A.



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.

#### **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 líquido.

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.

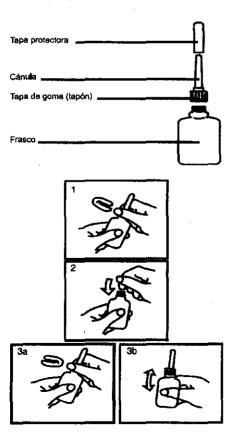
Utilice la bolsa plástica incluida para proteger sus manos cuando deba administrar el enema.

- 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.







# **MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30°C.

# **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, Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

Fecha última revisión: Enero 2010 (CPP 2145/11:090/2007)

Disposición: ANMAT Nº: 1879-10

ADRIAM GUMBNEZ
EN Sportutida
To Troppy Mondo-Apoderada
Million 10.577