

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CAPSULAS CON GRÁNULOS GASTRO RRESISTENTES 3 mg

BUDENOFALK CÁPSULAS CON GRÁNULOS GASTRORRESISTENTES 3 mg
(BUDESONIDA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Budesonida

Cada cápsula dura con gránulos gastrorresistentes contiene 3 mg de budesonida.

Excipientes: Cada cápsula dura contiene ~~12,0 mg de lactosa monohidrato y 240 mg de sacarosa.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente.

Apariencia: ~~cápsula blanca dura que contiene gránulos gastrorresistentes blancos.~~ **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn aguda de leve a moderada con afectación del íleon (intestino retorcido) y/o colon ascendente (parte del intestino grueso).

Tratamiento de la colitis colágena.

Hepatitis autoinmune

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES	
07 MAR 2018	
N° Ref.:	<u>MT958622/18</u>
N° Registro:	<u>F-9906/16</u>
Firma Profesional:	<u>[Firma]</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

4.2 Posología y forma de administración**Posología:**Enfermedad de Crohn:Adultos (mayores de 18 años):

La dosis diaria recomendada es de tres capsulas una vez al día en la mañana o una cápsula dura (que contiene 3 mg de budesonida) 3 veces al día (mañana, mediodía, tarde), antes de las comidas. El esquema elegido será el que más le convenga al paciente.

Colitis colágena:Adultos (mayores de 18 años):

La dosis diaria recomendada es de tres capsulas una vez al día en la mañana, antes del desayuno (lo que corresponde a la dosis diaria de 9 mg).

Hepatitis autoinmuneAdultos (mayores de 18 años):**Inducción de la remisión:**

Para la inducción de la remisión (por ejemplo, para la normalización de las enzimas hepáticas elevadas), la dosis diaria recomendada es de 1 cápsula dura 3 veces al día (mañana, mediodía y noche, equivalente a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida).

Mantenimiento de la remisión:

Una vez que se logró la remisión, una dosis diaria de 1 cápsula dura de dos veces al día (una en la mañana y otra en la noche, equivalente a una dosis diaria total de 6 mg de budesonida) es recomendada. Si las transaminasas ALT y/o AST incrementan durante este tratamiento, la dosis debe ser aumentada a 3 cápsulas duras diaria, como para la inducción de la remisión (equivalente a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida).

En los pacientes que toleran la azatioprina, la budesonida debería ser combinada con este fármaco para la inducción y mantenimiento de la remisión.

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay recomendaciones específicas de dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

Niños:

Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg no se debe administrar a los niños debido a la falta de experiencia en este grupo de edad y a un posible incremento en el riesgo de supresión adrenal en este grupo de edad.

Adolescentes:

La seguridad y eficacia de Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg en niños de 12 a 18 años no han sido establecidas. Sin embargo, no hay recomendaciones de dosificación.

Forma de administración:

Las cápsulas duras deben tragarse enteras, sin masticar, y tomadas con mucho líquido (por ejemplo, un vaso de agua) aproximadamente media hora antes de las comidas.

Duración de la administración:

Enfermedad de Crohn y colitis colágena

La duración habitual del tratamiento es de 8 semanas.

El efecto completo se alcanza generalmente a las 2-4 semanas.

Hepatitis autoinmune

Después de lograr la remisión, el tratamiento de la hepatitis autoinmune debe continuarse durante al menos 24 meses. Si la remisión bioquímica es estable y la biopsia hepática no revela ningún signo de inflamación aguda, el tratamiento puede ser concluido.

Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg no debe suspenderse bruscamente, sino de forma gradual poco a poco (disminuyendo las dosis). En la primera semana, la dosis debe ser reducida a 2 cápsulas duras diarias (1 cápsula dura en la mañana y otra en la tarde). En la segunda semana, 1 cápsulas duras deben tomarse por la mañana solamente. Tratamiento posteriormente se puede detener.

4.3 Contraindicaciones

Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3mg no debe ser utilizado en 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 Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg produce concentraciones sistémicas de esteroides inferiores a las obtenidas con el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

glucocorticoesteroideo oral convencional. La sustitución de otros medicamentos glucocorticoesteroides por Budenofalk puede producir síntomas asociados a las variaciones en los niveles sistémicos de los esteroides.

Se requiere precaución especial en pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes familiares de glaucoma, o cualquier otra condición en la cual los glucocorticoesteroides pueden tener efectos no deseados.

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 de síntomas extraintestinales (por ejemplo: de los ojos, piel, articulaciones).

Pueden producirse los efectos sistémicos característicos de los glucocorticoesteroides, particularmente cuando se prescriben a dosis elevadas y durante periodos prolongados. Estos efectos pueden incluir el síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y un amplio rango de efectos psiquiátricos/de comportamiento (ver la sección 4.8).

Infección: La supresión de la respuesta inflamatoria y la función inmune aumenta la susceptibilidad a las infecciones y su gravedad. Debe ser cuidadosamente considerado el riesgo de deterioro por infecciones bacterianas, por hongos, amebas y viral durante el tratamiento con glucocorticoesteroides. Frecuentemente, la aparición clínica a menudo puede ser atípica y las infecciones serias, tales como la septicemia y la tuberculosis, pueden resultar enmascaradas, y por consiguiente, evolucionar a estadios avanzados antes de ser diagnosticadas.

Varicela: La varicela tiene un interés particular ya que esta enfermedad habitualmente banal puede ser 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 glucocorticoesteroides y quizá sea necesario incrementar la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

Sarampión: Los pacientes con alteraciones de la inmunidad que hayan estado expuestos al sarampión deben, en lo posible, recibir inmunoglobulina normal tan pronto como sea posible 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 trastornos de la función hepática:

Basándose en la experiencia con los pacientes que sufren de cirrosis biliar primaria (CBP) en etapa tardía con cirrosis hepática, se espera una mayor disponibilidad sistémica de la budesonida en todos los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática sin cirrosis hepática, la budesonida en dosis diarias de 9 mg fue segura y bien tolerada. No hay evidencia de que sea necesaria una recomendación de dosis específica para pacientes con enfermedades hepáticas no cirróticas o sólo una función hepática ligeramente afectada.

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 causar 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 glucocorticoesteroide sistémico.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores de la CYP3A (ver la sección 4.5).

Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, deficiencia de sacarosa-isomaltasa, deficiencia de lactasa de Lapp o deficiencia de lactasa congénita no deben de tomar este medicamento.

En pacientes con hepatitis autoinmune los niveles en suero de transaminasas (ALAT, ASAT), han de evaluarse a intervalos regulares para adaptar la dosis de budesonida de una manera

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

adecuada. Durante el primer mes de tratamiento, los niveles de transaminasas deben de evaluarse cada dos semanas, después al menos cada 3 meses.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Glucósidos cardíacos:

La acción del glucósido puede ser potenciada por la deficiencia de potasio.

Saluréticos:

Puede aumentarse la excreción de potasio.

Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450:

• ***Inhibidores del CYP3A4:***

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluidos medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de efectos secundarios sistémicos relacionados con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar los efectos adversos sistémicos de los corticosteroides.

Ketoconazol 200 mg una vez al día v.o. aumentó las concentraciones plasmáticas de budesonida (3 mg en dosis única) aproximadamente 6 veces durante su administración concomitante. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida, la concentración aumentó aproximadamente 3 veces. Como no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosis, la combinación debe ser evitada. Otros potentes inhibidores del CYP3A4 como ritonavir, itraconazol, claritromicina, y el jugo de pomelo también son susceptibles de causar un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de budesonida. Por lo tanto, la ingesta concomitante de budesonida se debe evitar.

• ***Inductores del CYP3A4:***

Los compuestos o fármacos como la carbamazepina y rifampicina, que inducen el CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica y local a la budesonida en la mucosa intestinal. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de budesonida.

• ***Sustratos del CYP3A4:***

Los compuestos o fármacos que se metabolizan por el CYP3A4 podrían competir con budesonida. Esto podría llevar a un aumento en la concentración plasmática de budesonida si la sustancia competitiva tiene una mayor afinidad por CYP3A4, o -si la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

budesonida es la que presenta mayor afinidad por CYP3A- la sustancia competitiva podría verse aumentada en el plasma y se podría requerir una adaptación/reducción de 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:

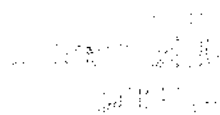
En teoría, no pueden descartarse interacciones potenciales con resinas sintéticas fijadoras de esteroides tales como la colestiramina, o con los antiácidos. Si se administraran al mismo tiempo que Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg, estas interacciones podrían provocar una disminución del efecto de budesonida. Por tanto, no se aconseja la administración simultánea de estos compuestos y se recomienda respetar un intervalo de al menos dos horas.

Dado que el tratamiento con budesonida puede suprimir la función suprarrenal, una 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 Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg se considere imprescindible, debe evitarse su administración durante el embarazo. Hay pocos datos de los resultados del embarazo después de la administración oral de budesonida en humanos. Si bien los datos sobre el uso de budesonida inhalada en un gran número de embarazos con exposición no indican efectos adversos, cabe esperar que la concentración máxima de budesonida en plasma sea mayor en el tratamiento con Budenofalk cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg en comparación con budesonida inhalada. En los animales gestantes, la budesonida, al igual que otros glucocorticoesteroides, ha demostrado que causa anomalías en el desarrollo fetal (ver la sección 5.3). La relevancia de este hecho en seres humanos no ha sido establecida.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche humana (se dispone de datos de excreción tras uso por vía inhalatoria). Sin embargo, sólo se prevén efectos menores en el lactante después de la ingesta de Budenofalk 3 mg dentro del rango terapéutico. Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o el tratamiento con budesonida tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de la budesonida sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad tras el tratamiento con budesonida (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente convención ha sido usada por la clasificación de efectos adversos en términos de frecuencia:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$)

Raros: ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raros: ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente	El síndrome de Cushing, por ejemplo, con cara de luna, 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 adrenal, estrias rojas, acné esteroideo, alteración de la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo, amenorrea, hirsutismo, impotencia)
	Muy raro	Retraso del crecimiento en niños
<i>Trastornos oculares</i>	Raro	Glaucoma, cataratas, visión borrosa (ver también la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA	Reacción adversa
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Frecuente	Dispepsia
	Poco frecuente	Úlcera duodenal o gástrica
	Raro	Pancreatitis
	Muy raro	Estreñimiento
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	Frecuente	Aumento del riesgo de infección
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	Frecuente	Dolor muscular y de las articulaciones, debilidad muscular y calambres, osteoporosis
	Raro	Osteonecrosis
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Frecuente	Dolor de cabeza
	Muy raro	Pseudotumor cerebral, incluido papiledema en adolescentes
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	Frecuente	Depresión, irritabilidad, euforia
	Poco frecuente	Hiperactividad psicomotora, ansiedad
	Raro	Agresividad
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Frecuente	Exantema alérgico, petequias, retraso en la cicatrización de heridas, dermatitis de contacto.
	Raro	Equimosis
<u>Trastornos vasculares</u>	Muy raro	Aumento del riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de terapia a largo plazo).
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Muy raro	Fatiga, malestar

La mayoría de los eventos adversos mencionados en este ~~Ficha Técnica~~ **folleto** también son previsibles para los tratamientos con otros glucocorticoesteroides.

En ocasiones, pueden aparecer eventos adversos que son típicos de los glucocorticoesteroides sistémicos. Estos eventos adversos dependen de la dosis, el período de tratamiento, tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y la sensibilidad individual.

Los estudios clínicos mostraron que la frecuencia de los eventos adversos asociados a los glucocorticoesteroides es más baja con Budenofalk cápsulas con gránulos gastroresistentes 3 mg oral que con el tratamiento oral con dosis equivalentes de prednisolona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

El cambio de un glucocorticoesteroide de acción sistémica a budesonida 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).

Reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con hepatitis autoinmune:

En un estudio clínico realizado en pacientes con hepatitis autoinmune, se reportaron efectos adversos en el 57% de los 102 pacientes tratados con budesonida (en comparación: 79% de los 105 pacientes tratados con prednisona). Las reacciones adversas más comunes reportadas en pacientes tratadas con budesonida fueron cambios en la piel (especialmente acné) [23% de los tratados], trastornos endocrinos, síntomas de Cushing [16% de los tratados], trastornos gastrointestinales [14% de los tratados], trastornos psiquiátricos (principalmente cambios de humor) [14% de los tratados] y dolor de cabeza [12% de los tratados]. Con excepción del dolor de cabeza, estos efectos indeseables se observaron muy raramente con budesonida que con prednisona.

El tipo y la frecuencia de efectos indeseables en un subgrupo de pacientes pediátricos fueron comparables a los que ocurren en pacientes adultos (ver también la sección "Propiedades farmacodinámicas").

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, no se conoce ningún caso de sobredosis con budesonida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides de acción local.

Código ATC: A07EA06

El mecanismo exacto de la budesonida en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino no es completamente entendido. Los datos de estudios de farmacología clínica y ensayos clínicos controlados indican claramente que el modo de acción de budesonida se basa fundamentalmente en una acción local en el intestino. La budesonida es un glucocorticoide con un efecto local anti-inflamatorio alto. A dosis clínicamente equivalentes a glucocorticoesteroides de acción sistémica, la budesonida ofrece significativamente menos supresión del eje HPA y tiene un menor impacto sobre los marcadores inflamatorios.

Budenofalk cápsulas con granulos gastrorresistentes 3 mg muestra una influencia dependiente sobre los niveles de cortisol plasmático por lo que la dosis recomendada es 3 x 3 mg de budesonida/día significativamente menor que las dosis clínicamente efectivas equivalentes de los glucocorticoesteroides sistémicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

Seguridad y eficacia Clínica**Estudio clínico en pacientes con enfermedad de Crohn**

En un estudio aleatorizado, doble ciego, y doble simulación en pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada (200 <CDAI <400) que afecta al íleon terminal y/o el colon ascendente la eficacia de 9 mg de budesonida en una dosis única diaria (9 mg OD) se comparó con el tratamiento con 3 mg de budesonida dado tres veces al día (3 mg TID).

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en remisión (CDAI /<150) en la semana 8.

Un total de 471 pacientes fueron incluidos en el estudio (grupo completo de análisis, FAS), 439 pacientes fueron incluidos en el análisis final según protocolo. No hubo diferencias relevantes en las características basales de ambos grupos de tratamiento.

En el análisis de confirmación, el 71,3 % de los pacientes estaban en remisión en el grupo OD 9 mg y 75,1 % en el 3 mg grupo TID (PP) (p:0,01975) lo que demuestra la no inferioridad del tratamiento de 9 mg de budesonida OD v/s 3 mg de budesonida TID.

No se informaron eventos adversos graves relacionados con las drogas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción:**

Debido al recubrimiento específico de los gránulos gastroresistentes en Budenofalk cápsulas con gránulos gastro resistentes 3 mg duras, hay una fase de retardo de 2-3 horas. Después de la administración única de 1 cápsula dura de Budenofalk cápsulas con granulos gastroresistentes 3 mg antes de las comidas, la media máxima de los niveles plasmáticos de aprox. 1-2 ng / ml budesonida se midieron tanto en sujetos sanos y en pacientes con enfermedad de Crohn aprox. 5 horas después de la ingesta. La liberación máxima se produjo en el íleon terminal y ciego, los principales sitios de la inflamación en la enfermedad de Crohn.

La ingesta de alimentos concurrente puede retrasar el pasaje gastrointestinal en aprox. 2-3 horas. En este caso, el retraso en la absorción es de aprox. 4-6 horas. Esto no tiene efecto sobre la tasa de absorción.

Distribución:

La budesonida tiene un alto volumen de distribución (aproximadamente 3 L/Kg). La unión a proteínas plasmáticas pro medio es 85-90%.

Biotransformación:

La budesonida sufre biotransformación en el hígado (aproximadamente 90%) para los metabolitos de actividad glucocorticosteroide baja. La actividad glucocorticosteroide de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS

GASTRO-RESISTENTES 3 mg

metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona, es menos de 1% de la de la budesonida.

Eliminación:

El promedio de la vida media de eliminación es de aproximadamente 3-4 horas. La disponibilidad sistémica en voluntarios sanos, así como en pacientes en ayunas con enfermedades inflamatorias intestinales es de aproximadamente 9-13%. El clearance de budesonida es de aproximadamente 10-15 L/min.

Poblaciones específicas de pacientes (enfermedades del hígado):

Una proporción relevante de la budesonida se metaboliza en el hígado. La exposición sistémica de budesonida puede estar incrementada en pacientes con funciones hepáticas deterioradas debido a una disminución en el metabolismo de budesonida por CYP3A. Esto depende del tipo y gravedad de la enfermedad hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos en estudios de toxicidad aguda, subcrónica y crónica con budesonida mostraron atrofia de la glándula del timo y de la corteza suprarrenal y una reducción especialmente de los linfocitos. Estos efectos fueron menos pronunciados o de la misma magnitud como se observa con otros glucocorticosteroides. Al igual que con otros glucocorticoides, y dependiendo de la dosis y de la duración y así como de las enfermedades esos efectos de los esteroides también podrían ser relevantes en el hombre.

La budesonida no tuvo efectos mutagénicos en un número de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Un número ligeramente mayor de focos de basófilos hepáticos fueron observados en estudios crónicos en ratas con budesonida, y en estudios de carcinogenicidad se observó una mayor incidencia de neoplasmas hepatocelulares primarios, astrocitomas (en ratas macho) y tumores mamarios (ratas hembra). Estos tumores son, probablemente, debido a la acción del receptor de esteroides específicos, una mayor carga metabólica y efectos anabólicos en el hígado, efectos que se conocen también a partir de otros estudios de glucocorticoides en ratas y representan por lo tanto un efecto de clase en esta especie.

La budesonida no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas. En los animales gestantes, la budesonida, al igual que otros glucocorticosteroides, ha demostrado que causa muerte fetal y anomalías en el desarrollo fetal (menor tamaño de la camada, retardo del crecimiento intrauterino de fetos y anomalías esqueléticas). Se ha reportado que algunos glucocorticoides producen paladar leporino en animales. La relevancia de estos hallazgos para el ser humano no ha sido establecida (ver sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BUDENOFALK CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
GASTRO-RESISTENTES 3 mg

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

~~Sacrosa, almidón de maíz, lactosa monohidrato, povidona K25, copolímero del ácido metacrílico tipo A (Eudragit S), copolímero del ácido metacrílico B (Eudragit L), copolímero metacrilato de amonio tipo A (Eudragit RS), copolímero metacrilato de amonio tipo B (Eudragit RL), trietilcitrate, talco, cuerpo y tapa color blanco opaco, dióxido de titanio, esferas de azúcar.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Presentación

Budenofalk **cápsulas con gránulos gastrorresistentes 3 mg** está disponible en envases de 100 cápsulas gastrorresistentes duras.

6.3 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25 ° C.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Sep.2017 (basado en spceu-buc-en10-may17)

LABORATORIO BIOTOSCANA FARMA S.P.A.

Av. Los Militares N° 5001, piso 12, Las Condes, Santiago de Chile.