

ENTOCORT®

budesonida

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

Cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos

3 mg

ENTOCORT®

budesonida

- **APRESENTAÇÕES**

Cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos de 3 mg em embalagem com 45 cápsulas.

- **USO ORAL**

- **USO ADULTO**

- **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos contém 3 mg de budesonida.

Excipientes: esferas de açúcar (320 mg), polimetacrílico copoliacrilato de etila – acrilato de etila, talco, etilcelulose, citrato de trietila, polissorbato 80, acetilcitrato de tributila, simeticona, óxido de ferro preto, vermelho e amarelo* e dióxido de titânio*.

* Corantes da cápsula.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ENTOCORT® é indicado para o tratamento da Doença de Crohn, afetando o íleo e/ou o cólon ascendente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de **ENTOCORT®** foi avaliada em 5 estudos randomizados e duplocegos, envolvendo 994 pacientes com doença de Crohn de leve a moderada afetando o íleo e/ou cólon ascendente. Os pacientes do estudo tinham entre 17 e 85 anos (média de 35 anos), 40% homens e 97% brancos. Dos 651 pacientes tratados com **ENTOCORT®**, 17 (2,6%) tinham 65 anos ou mais, sendo que nenhum tinha mais de 74 anos. O Índice de Atividade para Doença de Crohn (IADC) foi a principal avaliação clínica utilizada para determinar a eficácia nestes 5 estudos clínicos. O IADC trata-se de um índice validado, que considera sintomas subjetivos apresentados pelo paciente (frequência de evacuações líquidas ou pastosas, intensidade da dor abdominal e sensação de bem-estar) e avaliações objetivas (número de sintomas extra-intestinais, uso de medicamentos anti-diarreia, presença de massa abdominal, peso corporal e hematócrito). A melhora clínica, definida como IADC menor ou igual a 150 após 8 semanas de tratamento, foi a variável primária de eficácia dos 5 estudos clínicos de **ENTOCORT®**. Avaliações de segurança incluíram monitoramento das reações adversas durante os estudos. Uma lista para verificar potenciais sintomas de hipercorticismismo foi utilizada.

Um estudo (Estudo 1) comparou a segurança e eficácia de **ENTOCORT®**, 9 mg por dia, durante a manhã, versus comparador (o Pentasa). Na linha de base, o IADC médio foi de 272. O uso de **ENTOCORT®** 9 mg por dia resultou em um aumento significativo da taxa de melhora clínica na Semana 8 em relação ao comparador (Tabela 1).

Tabela 1. Taxa de melhora clínica (IADC menor ou igual a 150) após 8 semanas de tratamento					
Estudo Clínico	Entocort		Comparador*	Placebo	Prednisolona
	9 mg/dia	4,5 mg/dia			
1	62/91 (69%)		37/83 (45%)		
2		31/61 (51%)		13/64 (20%)	
3	38/79 (48%)	41/78 (53%)		13/40 (33%)	
4	35/58 (60%)	25/60 (42%)			35/58 (60%)
5	45/86 (52%)				56/85 (65%)
* Pentasa					

Dois estudos controlados com placebo (Estudos 2 e 3) foram conduzidos. O Estudo 2 incluiu 258 pacientes e testou o efeito de doses crescentes de **ENTOCORT®** (1,5 mg duas vezes ao dia, 4,5 mg duas vezes ao dia e 7,5 mg duas vezes ao dia) versus placebo. Na linha de base, o IADC médio foi de 290. Os dados de 3 mg por dia (não mostrados) não puderam ser diferenciados em relação ao placebo. O braço de 9 mg por dia foi estatisticamente diferente do placebo (Tabela 1), enquanto que nenhum benefício adicional foi observado quando a dose diária de **ENTOCORT®** foi aumentada para 15 mg por dia (dados não mostrados). No Estudo 3, o IADC médio na linha de base foi de 263. As doses de 9 mg por dia e 4,5 mg duas vezes ao dia **ENTOCORT®** foram estatisticamente diferentes do placebo (Tabela 1).

Dois estudos clínicos (Estudo 4 e 5) compararam **ENTOCORT®** com prednisolona oral (dose inicial de 40 mg por dia). Nas linhas de base, o IADC médio foi de 277. No Estudo 4, taxas de melhora clínica semelhantes (60%) foram observadas no grupo tratado com **ENTOCORT®** 9 mg ao dia e no grupo tratado com prednisolona. No Estudo 5, um número 13% menor de pacientes tratados com **ENTOCORT®** apresentaram melhora clínica quando comparado com os tratados com prednisolona (sem diferença estatística) (Tabela 1).

Na Semana 8 a proporção de pacientes com concentrações plasmáticas normais de cortisol (maior que 150 nmol/L) foi significativamente maior no grupo de **ENTOCORT®** em ambos os estudos (60 a 66%) do que no grupo tratado com prednisolona (26 a 28%).

A eficácia e segurança de **ENTOCORT®** na manutenção da remissão clínica foi avaliada em quatro estudos duplo-cegos, controlados com placebo, durante 12 meses nos quais 380 pacientes foram randomizados e tratados uma vez ao dia com 3 mg ou 6 mg de **ENTOCORT®** ou placebo. Os pacientes tinham idade entre 18 e 73 anos (média 37 anos). Sessenta por cento eram mulheres e 99% caucasianos. O IADC médio de

entrada foi de 96. Entre os quatro estudos clínicos, aproximadamente 75% dos pacientes tinham exclusivamente doença ileal. A colonoscopia não foi realizada após o tratamento. O uso de **ENTOCORT®** 6 mg por dia prolongou o tempo de recidiva, definida como aumento do IADC em pelo menos 60 unidades com uma pontuação total superior a 150 ou descontinuação devido a deterioração da doença. O tempo médio para recidiva na população dos quatro estudos foi de 154 dias para pacientes tratados com placebo e 268 dias para pacientes tratados com **ENTOCORT®** 6 mg ao dia. O uso de **ENTOCORT®** 6 mg ao dia reduziu a proporção de pacientes com perda de controle dos sintomas nos quatro estudos aos 3 meses (28% versus 45% do placebo).

Além disso, **ENTOCORT®** foi comparado com prednisolona em 48 crianças com doença de Crohn ativa. Destas, 22 foram tratadas com **ENTOCORT®**.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A budesonida é um glicocorticosteroide com elevada ação anti-inflamatória local.

ENTOCORT® para uso oral consiste de uma cápsula de gelatina repleta de grânulos gastroresistentes de liberação prolongada. Os grânulos são praticamente insolúveis no suco gástrico e têm liberação prolongada com propriedades de ajustar a liberação da budesonida no íleo e cólon ascendente.

Propriedades Farmacodinâmicas

Efeito anti-inflamatório tópico

O exato mecanismo de ação dos glicocorticosteroides no tratamento da Doença de Crohn não está completamente elucidado. As ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina, são, provavelmente, importantes.

Dados de estudos de farmacologia clínica e estudos clínicos controlados indicam que **ENTOCORT®** atua topicamente. Este fato é suportado por uma eficácia similar, mas um impacto significativamente menor sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sobre os marcadores sistêmicos da inflamação, comparada à prednisolona.

Função eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Nas doses recomendadas, **ENTOCORT®** causa significativamente menos efeitos que a prednisolona na dose diária de 20-40 mg no cortisol plasmático matinal, no cortisol plasmático de 24 h (AUC 0-24 h) e urinário 0-24 h. Também os testes adrenocorticotróficos (ACTH) demonstraram que **ENTOCORT®** comparado com prednisolona tem significativamente menor impacto sobre a função adrenal.

Densidade mineral óssea e crescimento

Em um estudo investigando a densidade mineral óssea durante o tratamento com **ENTOCORT®** ou prednisolona por até dois anos, o tratamento com **ENTOCORT®** resultou na perda óssea significativamente menor do que o tratamento prednisolona em pacientes sem tratamento prévio de esteróides.

Não foram realizados estudos de longo prazo com **ENTOCORT®** em crianças.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de budesonida micronizada, a absorção é rápida e parece ser completa. Após a administração de **ENTOCORT®**, uma fração importante do fármaco é absorvida no íleo e no cólon ascendente. A disponibilidade média sistêmica após dose única varia cerca de 10-20%.

Distribuição

A budesonida tem um volume de distribuição de aproximadamente 3 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é, em média, de 85-90%. Após a administração oral de **ENTOCORT®** 9 mg, a concentração plasmática máxima média é aproximadamente 5-10 nmol/L, alcançada em 3-5 horas.

Biotransformação

A budesonida sofre um extenso grau de biotransformação de primeira passagem no fígado, originando metabólitos de baixa ação glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-beta-hidroxibudesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona, é inferior a 1% da atividade da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pelo CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450.

Eliminação

A eliminação da budesonida administrada como **ENTOCORT®** é limitada pela taxa de absorção e a meia-vida plasmática é, em média, de 4 horas. Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, principalmente pela via renal. Não foi detectada budesonida inalterada na urina. A budesonida tem alta depuração sistêmica (aproximadamente 1,2 L/min) e a meia-vida plasmática após administração intravenosa é, em média, de 2-3 horas.

Linearidade

A cinética da budesonida é proporcional à dose em doses clinicamente relevantes.

Dados de segurança pré-clínica

Resultados de estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica mostraram que os efeitos sistêmicos da budesonida, como ganho de peso diminuído e atrofia dos tecidos linfóides e do córtex adrenal, são menos graves ou iguais aos observados com outros glicocorticosteróides.

A budesonida, avaliada em seis diferentes sistemas de teste, não mostrou efeito mutagênico ou clastogênico.

Um aumento da incidência de gliomas cerebrais em ratos machos em um estudo de carcinogenicidade não puderam ser verificados em um estudo de repetição, em que a incidência de gliomas não diferiu entre os grupos com tratamento ativo (budesonida, prednisolona, triancinolona acetona) e os grupos de controle.

Alterações hepáticas (neoplasma hepatocelular primário), encontradas em ratos machos no estudo de carcinogenicidade original, foram observadas novamente em um estudo repetido com budesonida bem como com glicocorticosteróides de referência. Estes efeitos estão muito provavelmente relacionados a um efeito receptor e, portanto, representam um efeito de classe.

A experiência clínica disponível mostra que não existem indicações de que a budesonida ou outros glicocorticosteróides induzam gliomas cerebrais ou neoplasma hepatocelular primário em seres humanos.

A toxicidade de **ENTOCORT®**, com foco no trato gastrointestinal, foi estudada em macacos *cynomolgus* em doses de até 5 mg/kg (aproximadamente 25 vezes a dose diária recomendada em humanos) após administração oral repetida por até 6 meses. Não foi observado nenhum efeito no trato gastrointestinal, tanto no exame macroscópico, quanto no exame histopatológico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENTOCORT® é contraindicado nas seguintes situações:

- Infecções locais ou sistêmicas de origem bacteriana, viral ou fúngica;
- Hipersensibilidade à budesonida ou aos outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cuidado em pacientes com infecções (incluindo tuberculose), hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica, glaucoma ou catarata, ou naqueles em que a família tenha história de diabetes ou glaucoma ou com qualquer outra condição na qual os glicocorticosteroides possam ter efeitos indesejados.

Quando pacientes são transferidos de tratamento com glicocorticoesteroide sistêmico, para **ENTOCORT®**, pode haver supressão adrenocortical. Portanto, a monitorização da função adrenocortical pode ser considerada nestes pacientes e a dose de esteroide sistêmico deve ser reduzida cuidadosamente.

Alguns pacientes sentem-se mal, de maneira inespecífica (ex.: dores musculares e nas articulações), durante a fase de retirada do glicocorticoesteroide sistêmico. Deve-se suspeitar de um efeito glicocorticoesteroide geral insuficiente se, em raros casos, ocorrerem sintomas como cansaço, cefaleia, náuseas e vômitos. Nesses casos, é necessário, algumas vezes, um aumento temporário da dose de glicocorticoesteroide sistêmico.

Os glicocorticosteroides podem reduzir a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estresse. Em situações em que o paciente sofrer uma cirurgia ou for exposto a alguma outra situação de estresse, recomenda-se suplementação com um glicocorticoesteroide sistêmico.

A substituição do tratamento com glicocorticoesteroide sistêmico por **ENTOCORT®**, algumas vezes reativa alergias, por exemplo, rinite e eczema, que foram previamente controladas pelo fármaco sistêmico.

Varicela e sarampo podem ter um desenvolvimento mais sério em pacientes que estão sob tratamento oral com glicocorticosteroides. Em pacientes que não tiveram estas doenças, deve-se tomar cuidados especiais para evitar exposição. Caso isto ocorra, pode-se indicar terapia com imunoglobulina varicela zoster ou um pool de imunoglobulina intravenosa. Se a varicela se desenvolver, pode-se considerar tratamento com um medicamento antiviral.

Função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética após a ingestão oral de budesonida foi afetada pela função hepática comprometida, como evidenciado pelo aumento da disponibilidade sistêmica. No entanto, a farmacocinética da budesonida administrada por via intravenosa é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos saudáveis.

Estudos in vivo mostraram que a administração oral de cetoconazol (um inibidor conhecido da atividade do CYP3A4 no fígado e na mucosa intestinal) causou um aumento de várias vezes na exposição sistêmica à budesonida oral. Se for indicado tratamento com cetoconazol associado à budesonida, deve-se considerar a redução da dose de budesonida, caso ocorram efeitos colaterais típicos dos glicocorticosteroides sistêmicos. Após a ingestão extensa de suco de grapefruit (que inibe a atividade do CYP3A4, principalmente na mucosa intestinal), a exposição sistêmica à budesonida oral aumentou cerca de duas vezes. Assim como para outros fármacos metabolizados principalmente pelo CYP3A4, deve-se evitar a ingestão regular de grapefruit ou de seu suco em conjunto com a administração de budesonida (outros sucos como de laranja ou maçã não inibem o CYP3A4).

Quando é usado cronicamente, em doses excessivas, podem aparecer efeitos sistêmicos de glicocorticosteroides, tais como hipercorticismismo e supressão adrenal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: **ENTOCORT®** não afeta a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em animais prenhes, a administração de budesonida, assim como de outros glicocorticosteroides, está associada a anormalidades no desenvolvimento fetal. A relevância deste fato para os seres humanos ainda não foi estabelecida. Como ocorre com outros fármacos, a administração de **ENTOCORT®** durante a gravidez deve ser evitada, a menos que os benefícios para a mãe superem os riscos para o feto.

A budesonida é excretada no leite materno. No entanto, com base nos dados da budesonida inalatória, espera-se que a exposição ao lactente seja baixa quando **ENTOCORT®** é administrado em doses terapêuticas.

Atenção: este medicamento contém açúcar (320 mg/cápsula), portanto, deve ser usado com cautela e a critério do médico em pacientes portadores de diabetes.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações de budesonida com medicamentos usados para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

Foram relatados níveis plasmáticos elevados e efeitos aumentados dos corticosteroides em mulheres recebendo, concomitantemente, estrógenos ou contraceptivos orais. No entanto, um contraceptivo oral combinado de baixa dosagem que causou aumento superior ao dobro na concentração plasmática de prednisolona oral, não teve efeito significativo sobre a concentração plasmática de budesonida oral.

Nas doses recomendadas, o omeprazol não teve efeito sobre a farmacocinética da budesonida administrada por via oral, enquanto que a cimetidina teve efeito discreto, mas clinicamente insignificante.

O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pelo CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. A inibição causada pela budesonida sobre o metabolismo de outros fármacos metabolizados via CYP3A4 é improvável, uma vez que a budesonida tem baixa afinidade por esta enzima. Inibidores desta enzima, por exemplo, o cetoconazol e suco de grapefruit, podem, portanto, aumentar a exposição sistêmica à budesonida (ver Precauções e Advertências).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ENTOCORT® deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30 °C), protegido da umidade.

ENTOCORT® tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ENTOCORT® é constituído de cápsula gelatinosa dura, com corpo opaco de coloração cinza claro e tampa opaca de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de **ENTOCORT®** devem ser administradas por via oral, deglutidas inteiras com água. A ingestão de alimentos concomitantemente à administração de **ENTOCORT®** não causa efeito significativo na absorção do medicamento. **ENTOCORT®** pode ser administrado com ou sem alimento.

Para adultos com dificuldade para deglutir, as cápsulas podem ser abertas e o conteúdo deglutido após misturá-lo com uma colher de sopa de molho de maçã.

Este medicamento não deve ser mastigado ou esmagado.

Adultos: a dose diária recomendada na doença leve a moderada é de 9 mg, administrada uma vez ao dia, pela manhã ou 4,5 mg duas vezes ao dia (manhã e noite), por até 8 semanas. Subsequentemente, para prolongar a remissão, recomenda-se uma dose de 6 mg, administrada uma vez ao dia, pela manhã. Em geral, o efeito completo é obtido dentro de 2 a 4 semanas.

Para substituir a prednisolona em pacientes que desenvolveram dependência aos esteroides, a dose recomendada é de 6 mg, administrada uma vez ao dia pela manhã. Quando o tratamento com **ENTOCORT®** é iniciado, a dose de prednisolona deve ser ajustada.

Para a prevenção de recorrência após cirurgia em pacientes com doença ativa, a dose recomendada é 6 mg, administrada uma vez ao dia pela manhã. Não foram observados benefícios de **ENTOCORT®** em pacientes pós-cirúrgicos com Doença de Crohn obstrutiva fibroestenótica.

Crianças: experiências com **ENTOCORT®** em crianças são limitadas.

Idosos: experiências com **ENTOCORT®** em idosos são limitadas. Recomenda-se a mesma dosagem de adultos.

O tratamento com **ENTOCORT®** deve ser diminuído gradualmente antes da suspensão do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, a maioria dos efeitos adversos foi de intensidade leve a moderada e sem característica séria.

As reações adversas associadas ao uso de **ENTOCORT®** estão descritas na tabela seguir:

Frequência	Sistemas	Reações adversas
Comum 1% a 10%	Desordens endócrinas Desordens de metabolismo e nutrição Desordens psiquiátricas Desordens oculares Desordens cardíacas Desordens gastrointestinais Desordens de pele e tecidos subcutâneo Desordens de tecido músculo-esquelético e conjuntivo Desordens do sistema reprodutivo e mamário	Características cushingóides Hipocalemia Distúrbios do comportamento assim como nervosismo, insônia e alteração de humor Visão embaçada Palpitações Dispepsia Reações cutâneas (urticária, exantema) Câimbras musculares Distúrbios menstruais
Incomum 0,1% a 1%	Desordens do sistema nervoso	Tremor
Muito rara <0,01%	Desordens do sistema imune Desordens de tecido músculo-esquelético e conjuntivo	Reações anafiláticas Velocidade de crescimento reduzida

Efeitos adversos típicos de glicocorticosteroides sistêmicos (características cushingóides e velocidade de crescimento reduzida) podem ocorrer. Estes efeitos adversos dependem da dose, tempo de tratamento, ingestão concomitante e prévia de glicocorticosteroides e sensibilidade individual.

Estudos clínicos mostraram que a frequência de efeitos adversos associados aos glicocorticosteroides é substancialmente reduzida (aproximadamente reduzida à metade) com **ENTOCORT®**, quando comparado com prednisolona em doses terapeuticamente equivalentes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticosteroides são raros. Assim, a superdosagem aguda de **ENTOCORT®**, mesmo em doses excessivas, não representa um problema clínico. Em um evento de superdosagem aguda, não há antídoto disponível. O tratamento consiste em lavagem gástrica imediata ou tratamento de suporte sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0974.0244

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr.

CRF-SP nº 5143

Fabricado por

AstraZeneca AB (Gärtunavägen)

Södertälje – Suécia

Embalagem primária realizada por

Recipharm Fontaine

Fontaine Lès Dijon - França

Embalagem secundária realizada por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Jandira – SP

Importado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP



CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/04/2021		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	3 MG CAP GEL MICROG CT FR PLAS OPC X 45
09/12/2019	---	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3219658/19-0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	---	Dizeres legais	VP/ VPS	3 MG CAP GEL MICROG CT FR PLAS OPC X 45
18/04/2018	0300994/18-7	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0240625/18-0	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	---	Dizeres legais	VP/VPS	3 MG CAP GEL MICROG CT FR PLAS OPC X 45
15/01/2018	0030408/18-5	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2017	1258126/17-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/09/2017	Inclusão inicial	VP/VPS	3 MG CAP GEL MICROG CT FR PLAS OPC X 45