

Modelo de Bula - AstraZeneca

ENTOCORT[®] Cápsulas

budesonida

3 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas de liberação controlada ileal. Embalagem com 45.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

budesonida.....3,0 mg

Excipientes q.s.p.1 cápsula

Excipientes: esferas de açúcar (320 mg), polimetacrílicocopolíacrilato de etila - acrilato de etila, talco, etilcelulose, trietilcitrato, polissorbato 80, citrato de acetiltributílica, simeticona, óxido férrico e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Melhora dos sintomas da Doença de Crohn e redução da inflamação.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade. Manter o frasco bem fechado.

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: O uso de **ENTOCORT Cápsulas** durante a gravidez deve ser evitado, a menos que os benefícios para a mãe superem os riscos para o feto. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, com água. Não mastigue, nem chupe as cápsulas. Se esquecer de administrar uma dose de **ENTOCORT Cápsulas**, não é necessário compensar a dose esquecida. Deve-se apenas administrar a próxima dose, como prescrito pelo médico. Em geral, o efeito completo é obtido dentro de 2 a 4 semanas.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser prejudicial à sua saúde. Deve-se administrar **ENTOCORT Cápsulas** pelo tempo prescrito pelo seu médico, mesmo se houver melhora dos sintomas.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer: indigestão, distúrbios menstruais, câibras musculares, tremores, palpitações, visão embaçada, vermelhidão, inchaço no rosto, urticária, náuseas, hipocalcemia, distúrbios do comportamento assim como nervosismo, insônia e alterações no humor.

Estas reações são, em geral, leves a moderadas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico se você estiver tomando medicamentos para o tratamento de infecções causadas por fungos. Deve-se evitar a ingestão de *grapefruit* ou de seu suco durante o tratamento com **ENTOCORT Cápsulas**, pois a ingestão desta fruta pode aumentar a quantidade de budesonida que é absorvida no intestino (outras frutas como laranja ou maçã não influenciam a captação da budesonida).

Contra-indicações e precauções: O produto não deve ser utilizado na ocorrência de infecções intestinais ou em pacientes alérgicos à budesonida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Informe seu médico se você tem ou teve tuberculose, qualquer outra infecção recente, ou se você tem diabetes (incluindo história de diabetes na família), doença do fígado, osteoporose, úlcera de estômago, pressão alta ou qualquer doença no olho. Evite contato com pessoas com varicela e sarampo. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Se a sua medicação está sendo trocada de comprimidos de cortisona (como prednisona, prednisolona ou metilprednisolona) para **ENTOCORT Cápsulas**, podem temporariamente reaparecer sintomas que foram sentidos anteriormente, como, por exemplo, vermelhidão, dores nos músculos e nas juntas. Se você sentir qualquer um destes sintomas ou dor de cabeça, cansaço, enjôo e vômito, você deve contatar seu médico.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacológicas

A budesonida é um glicocorticosteroíde com elevada ação antiinflamatória local.

ENTOCORT Cápsulas para uso oral consiste de uma cápsula de gelatina repleta de grânulos gastro-resistentes de liberação controlada ileal. 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 antiinflamatório tópico

O exato mecanismo de ação dos glicocorticosteróides no tratamento da Doença de Crohn não está completamente elucidado. As ações antiinflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina, são, provavelmente, importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticosteróide, é cerca de 15 vezes maior que a da prednisolona.

Dados de estudos de farmacologia clínica e estudos clínicos controlados indicam que **ENTOCORT Cápsulas** 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 com a prednisolona.

Função eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Nas doses recomendadas, **ENTOCORT Cápsulas** 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 Cápsulas** comparado com prednisolona tem significativamente menor impacto sobre a função adrenal.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de budesonida micronizada, a absorção é rápida e parece ser completa. Após a administração de **ENTOCORT Cápsulas**, uma fração importante do fármaco absorvido 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 Cápsulas** 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 (aproximadamente 80%) de biotransformação de primeira passagem no fígado, originando metabólitos de baixa ação glicocorticosteróide. A atividade glicocorticosteróide 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 pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450.

Eliminação

A eliminação da budesonida administrada como **ENTOCORT Cápsulas** tem taxa limitada por sua absorção e a meia-vida plasmática é, em média, 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.

A toxicidade de **ENTOCORT Cápsulas**, 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.

INDICAÇÕES

Doença de Crohn afetando o íleo e/ou o cólon ascendente.

CONTRA-INDICAÇÕES

Infecções locais ou sistêmicas de origem bacteriana, viral ou fúngica.

Hipersensibilidade à budesonida ou aos outros componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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 glicocorticosteróides possam ter efeitos indesejados.

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

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

Os glicocorticosteróides 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 glicocorticosteróide sistêmico.

A substituição do tratamento com glicocorticosteróide sistêmico com maior efeito sistêmico do que ENTOCORT Cápsulas, algumas vezes desmascara alergias, como, 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 glicocorticosteróides. 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 agente antiviral.

Função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteróides. 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 da CYP3A4 no fígado e na mucosa intestinal, ver Interações Medicamentosas) 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 ocorrerem efeitos colaterais típicos dos glicocorticosteróides sistêmicos. Após a ingestão extensa de suco de *grapefruit* (que inibe a atividade da CYP3A4, principalmente na mucosa intestinal), a exposição sistêmica à budesonida oral aumentou cerca de duas vezes. Assim como para outros fármacos metabolizados principalmente pela 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 a CYP3A4) - ver Interações Medicamentosas.

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

Uso durante a gravidez e lactação

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

Não há informação disponível sobre a passagem de budesonida para o leite materno.

Portanto, não se recomenda o tratamento durante a gravidez ou amamentação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações de budesonida com drogas usadas para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Foram relatados níveis plasmáticos elevados e efeitos aumentados dos corticosteróides 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 pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. A inibição da budesonida em outras drogas metabolizadas via CYP3A4 é desconhecida, uma vez que a budesonida tem baixa afinidade por esta enzima. Inibidores desta enzima, por exemplo cetoconazol e suco de *grapefruit*, pode, portanto, aumentar a exposição sistêmica à budesonida (ver Precauções e Advertências).

Ainda não são disponíveis informações sobre outras possíveis interações com budesonida.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Efeitos adversos típicos de glicocorticosteróides sistêmicos (características cushingóides e velocidade de crescimento reduzida) podem ocorrer. Estes efeitos adversos dependem da dose, tempo de tratamento, ingestão concomitante e prévia de glicocorticosteróides e sensibilidade individual. Outras reações adversas relatadas em estudos clínicos com ENTOCORT Cápsulas incluem dispepsia, câibras musculares, tremores, palpitações, visão embaçada, reações cutâneas (urticária, exantema), distúrbios menstruais, hipocalcemia, distúrbios do comportamento assim como nervosismo, insônia e alterações no humor.

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras, com água. 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. É importante que o conteúdo das cápsulas não seja mastigado ou esmagado.

Adultos: a dose recomendada por dia na doença de leve a moderada é de 9 mg, administrada uma vez ao dia, pela manhã ou 4,5 mg duas ao dia (manhã e noite), por 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 esteróides, a dose recomendada é de 6 mg, administrada uma vez ao dia pela manhã. Quando o tratamento com ENTOCORT Cápsulas é iniciada 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 Cápsulas** em crianças são limitadas.

Idosos: experiências com **ENTOCORT Cápsulas** em idosos são limitadas. Recomenda-se a mesma dosagem que para adultos.

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

SUPERDOSAGEM

Relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticosteróides são raros. Assim, a superdosagem aguda de **ENTOCORT Cápsulas**, 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.

PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0097

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB - Södertälje - Suécia

Embalado por: AstraZeneca AB - Umea - Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

CDS 11/04/03

Jul/06

Logo do SAC: 0800-0145578