

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide micronisé 3,00 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Microgranules gastrorésistants en gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois): en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.
- Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
- Maintien de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte

Posologie

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

Traitement d'attaque de la maladie de Crohn :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez les patients cortico-dépendants :

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin. Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque :

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin.

Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin pendant 8 semaines.

Maintien de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique :

Le traitement de maintien de la rémission doit être réservé aux patients ayant déjà eu une récurrence après arrêt du traitement d'induction.

La dose recommandée est de 2 gélules par jour (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin. Une réduction de la dose à 1 gélule (soit 3 mg de budésonide) en une seule prise le matin peut être initiée chez les patients stables et asymptomatiques.

La durée de traitement ne peut excéder 6 mois.

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni mâchées.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Tout état infectieux,
- Certaines viroses en évolution (herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques non encore contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Bien que le passage systémique du budésonide soit faible, il convient de suivre les recommandations générales des corticoïdes. Les effets indésirables typiques des corticoïdes systémiques peuvent se produire. Les effets systémiques potentiels comprennent le glaucome.

Lorsque les gélules de budésonide sont utilisées de façon chronique et à doses excessives, les effets systémiques des corticoïdes tels qu'un hypercorticisme et une insuffisance surrénalienne peuvent survenir.

Les corticoïdes peuvent réduire la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) au stress. Dans des situations où les patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres situations de stress, un traitement systémique par corticoïdes est parfois nécessaire.

Certains patients présentent une gêne non-spécifique pendant la phase de sevrage, avec par exemple des douleurs musculaires ou articulaires. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements apparaissent.

Lorsque les patients passent d'une corticothérapie systémique avec effet systémique supérieur à un traitement par budésonide en gélule, ils peuvent présenter une freination de l'activité corticosurrénale.

Le remplacement d'un traitement par corticoïdes ayant un effet systémique important par du budésonide, peut parfois démasquer des allergies, qui étaient auparavant contrôlées par le médicament systémique par exemple, rhinite ou eczéma.

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédent ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

Une altération de la fonction hépatique affecte l'élimination des corticoïdes, provoquant une diminution du taux d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Des effets indésirables systémiques peuvent survenir.

Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride ou un vaccin vivant atténué (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques.

L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Après ingestion massive de jus de pamplemousse (qui inhibe l'activité du CYP3A4 principalement au niveau de la muqueuse intestinale), l'exposition systémique au budésonide par voie orale est augmentée d'environ deux fois. Comme avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, La consommation régulière de pamplemousse ou de son jus doit être évitée lors de la prise concomitante de budésonide (les autres jus comme le jus d'orange ou le jus de pomme ne sont pas inhibiteurs du CYP3A4). (Voir la section 4.5).

Influence sur la croissance :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué. Les bénéfices du traitement par corticoïdes et le risque possible d'arrêt de la croissance doivent être soigneusement évalués. Des études à long terme n'ont pas été réalisées chez les enfants traités avec ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Précautions d'emploi

Une attention particulière est requise chez les patients présentant des infections, de l'hypertension artérielle, du diabète sucré, de l'ostéoporose, un ulcère peptique, un glaucome ou une cataracte, ou ayant des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome, ou dans toute autre situation où les corticoïdes peuvent avoir des effets indésirables.

En cas de traitement par corticoïdes au long cours

Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisonne et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.

Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.

La varicelle et la rougeole peuvent avoir une évolution plus grave chez les patients sous corticoïdes par voie orale. Pour les patients qui n'ont pas contracté ces maladies, des précautions particulières doivent être prises pour éviter l'exposition.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Sportifs : l'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aux doses recommandées, l'oméprazole ne modifie pas la pharmacocinétique du budésonide par voie orale, alors que la cimétidine a un effet léger mais qui est non significatif sur le plan clinique.

Des concentrations plasmatiques élevées et des effets plus marqués des corticoïdes ont été observés chez les femmes recevant ou traitées également avec des œstrogènes ou des contraceptifs oraux, mais de tels effets n'ont pas été observés lors de l'administration concomitante de budésonide et de contraceptifs oraux à faibles doses.

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

+ Acide acétylsalicylique

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec : des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Vaccins vivants atténués

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale). Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale). Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide)

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur: les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Isoniazide

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.

Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec: des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

+ Fluoroquinolones

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Itraconazole, Kétoconazole, Ritonavir

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme, par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole et les antiprotéases peuvent donc augmenter de manière conséquente les concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde (voir la section 4.4).

En l'absence de données permettant une recommandation de dose, l'association doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être aussi longue que possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée. Il est peu probable que le budésonide inhibe d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, car il a une faible affinité pour cette enzyme.

Dans la mesure où la fonction surrénalienne peut être inhibée, le test de stimulation à l'ACTH destiné à diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut montrer de faux résultats (valeurs basses).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les animaux gravides, l'administration de budésonide, comme d'autres corticoïdes, est associée à des anomalies du développement fœtal. La pertinence de ces résultats n'a pas été établie chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes *per os* lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

Comme pour d'autres médicaments l'administration de budésonide pendant la grossesse nécessite que les avantages pour la mère soient évalués par rapport aux risques pour le fœtus.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel.

Le traitement d'entretien par budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez les femmes allaitantes asthmatiques entraîne une exposition systémique au budésonide négligeable chez les nourrissons allaités.

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose journalière estimée chez l'enfant était de 0,3% de la dose maternelle quotidienne pour les deux niveaux de doses, et la concentration plasmatique moyenne chez les nourrissons a été estimée à 1/600e des concentrations observées dans le plasma maternel, en supposant une biodisponibilité orale totale, chez l'enfant. Les concentrations plasmatiques du budésonide chez le nourrisson relevées dans les échantillons étaient toutes inférieures à la limite de détection.

Sur la base des données du budésonide inhalé et considérant que le budésonide présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans les intervalles de dosage thérapeutique après administration par inhalation, voie orale ou rectale, à doses thérapeutiques, l'exposition de l'enfant allaité est estimée comme étant faible. Ces données supportent l'utilisation continue du budésonide par administration orale ou rectale, au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le budésonide n'a pas d'effet sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables décrits avec Entocort depuis sa mise sur le marché sont les suivants :

Tableau des effets indésirables

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100 < 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000 < 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$; très rare $< 1/10\ 000$; indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Les effets indésirables par fréquence et par classe de système d'organes (SOC)

CLASSE DE SYSTEME ORGANE	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections endocriniennes	Fréquent	Effet de type cushing
	Très rare	Retard de croissance
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue
	Rare	Vision floue (voir rubrique 4.4) Cataracte, y compris cataracte sous-capsulaire
	Peu fréquent	Glaucome
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques
	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité telles que l'angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements, hyperactivité psychomotrice
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie, changements de l'humeur et dépression
	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Agression
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles menstruels
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
	Peu fréquent	Ecchymoses

La plupart des effets indésirables mentionnés dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit peuvent aussi survenir au cours d'autres traitements contenant des glucocorticoïdes.

Description d'effets indésirables particuliers

Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec ENTOCORT comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes.

Les effets secondaires typiques des corticoïdes systémiques (par exemple effet de type cushingoïde et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée du traitement, des prises concomitantes et précédentes de corticoïdes et de la sensibilité individuelle. Cependant ces effets sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois:

Désordres hydro-électrolytiques :

Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

Troubles endocriniens et métaboliques :

Syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt ou retard de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.

Troubles musculosquelettiques :

Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.

Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

Troubles digestifs :

Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées.

Troubles cutanés :

Acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

Troubles neuropsychiques :

Euphorie, insomnie, excitation, accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques convulsions (rarement, par voie générale ou intrathécale) ; état dépressif à l'arrêt du traitement.

Troubles oculaires :

Certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les cas de toxicité aiguë ou de décès suite à un surdosage par corticoïdes sont rares. Ainsi, un surdosage aigu par gélule d'ENTOCORT, même à des doses excessives, ne devrait pas avoir d'impact clinique. En cas de surdosage aigu, aucun antidote spécifique n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticoïde à usage local, code ATC : A07EA06.

Le budésonide est un glucocorticostéroïde exerçant une action anti-inflammatoire.

Les gélules d'ENTOCORT sont remplies de granules gastrorésistants destinés à la voie orale. Ces granules sont pratiquement insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.

L'efficacité et la tolérance d'Entocort ont été évaluées dans une étude randomisée, double aveugle, multicentrique, dans le traitement d'attaque de la poussée de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant chez l'enfant à partir de 8 ans et pesant plus de 25 kg. Sur un effectif initialement prévu de 120 patients, seulement 48 enfants ont été inclus pour recevoir soit le budésonide à la posologie de 9 mg/j pendant 8 semaines, suivie de 6 mg/j pendant 4 semaines (n = 22), soit la prednisolone à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 4 semaines suivie d'une diminution progressive de la posologie sur 8 semaines (n = 26).

Le critère principal était le taux de rémission à 8 semaines. Une rémission a été observée chez 55 % des patients du groupe traité par budésonide versus 71 % des patients dans le groupe traité par prednisolone, cette différence n'étant pas statistiquement significative (p = 0,25). Les critères secondaires comportaient l'évaluation de la tolérance en particulier sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (cortisol plasmatique, test à l'ACTH, effets secondaires cortico-induits). Les résultats étaient en faveur du budésonide sur ces critères. Cependant, le schéma de l'étude (12 semaines) ne permettait pas d'évaluer la tolérance osseuse chez l'enfant.

Population pédiatrique

L'étude D9422C00001 était une étude en ouvert, non contrôlée visant à évaluer ENTOCORT chez 108 patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans) atteints d'une maladie de Crohn légère à modérée au niveau de l'iléon et/ou du côlon ascendant. La durée médiane d'exposition au traitement ENTOCORT est de 58 jours (intervalle : 5 jours à 90 jours). Les patients ont reçu une dose d'ENTOCORT par voie orale 1 fois par jour en fonction de la masse corporelle. Les patients dont le poids corporel était ≤ 25 kg ont reçu 6 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines ; les patients dont le poids corporel était > 25 kg ont reçu 9 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Pendant les 8 semaines de traitement il y a eu une diminution du score moyen CDAI (\pm écart type) de 19,1 ($\pm 10,1$) à 9,1 ($\pm 8,5$), ce qui indique une amélioration de la maladie ; avec une amélioration du score moyen IMPACT 3 (\pm écart type) de 132,1 ($\pm 18,8$) à 140,9 ($\pm 16,9$). Des effets indésirables ont été observés à des fréquences et des gravités similaires à celles observées chez l'adulte, et étaient principalement liées à la maladie de Crohn, la puberté et les possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.

L'étude D9422C00002 était une étude en ouvert, non comparative visant à évaluer ENTOCORT 6 mg 1 fois par jour en traitement d'entretien chez 50 patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans) avec un diagnostic de maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et / ou du côlon ascendant et qui étaient en rémission clinique (CDAI ≤ 10). Le traitement consistait en une phase de 12 semaines de traitement d'entretien à 6 mg 1 fois par jour, puis une phase de 2 semaine à 3 mg 1 fois par jour. La durée médiane d'exposition d'ENTOCORT était de 98,5 jours (intervalle : 11 jours à 135 jours). La plupart des patients sont restés au stade de rémission clinique, car il n'y pas eu de changements majeurs dans le score moyen CDAI ou le score moyen IMPACT 3. La moyenne du score CDAI (\pm écart type) était de 4,85 ($\pm 3,62$) à l'initiation du traitement et de 6,89 ($\pm 8,08$) après 12 semaines de traitement d'entretien avec ENTOCORT 6 mg 1 fois par jour. De la même manière, le score moyen IMPACT 3 était 145,62 ($\pm 12,43$) et 146,98 ($\pm 15,48$), respectivement. Des effets indésirables ont été observés à des fréquences et des gravités similaires à celles observées chez l'adulte, et étaient principalement liées à la maladie de Crohn, la puberté et les possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de budésonide, l'absorption est rapide et semble complète. La majeure partie du budésonide est absorbée au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.

La biodisponibilité systémique chez les sujets sains est d'environ 9-12 %. Après une dose unique de budésonide chez les patients atteints de maladie de Crohn active, la biodisponibilité systémique est de 12-20 % environ.

Après administration répétée pendant 8 semaines, la biodisponibilité systémique se rapproche de celle observée chez les sujets sains.

Distribution

Le budésonide possède un volume de distribution d'environ 3 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 85-90 %.

Après administration orale de 9 mg de budésonide, la C_{max} moyenne est de 5-10 nmol/l environ, et le t_{max} moyen de 3 à 5 heures.

Métabolisme

Le budésonide est essentiellement métabolisé au niveau hépatique (environ 90 %) sous forme de métabolites dont l'activité glucocorticostéroïde est faible : pour les deux principaux métabolites, le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone, l'activité est inférieure à 1 %.

Le budésonide est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P 450.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale du budésonide est généralement comprise entre 3 et 5 heures; le budésonide est éliminé sous la forme de métabolites urinaires.

La clairance systémique du budésonide après administration intraveineuse est comprise entre 0,9 et 2 l/mn.

Population pédiatrique

Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'ENTOCORT en gélule, chez 8 enfants (âgés de 9-14 ans) et 6 adultes, la prise d'Entocort 9 mg pendant 7 jours induit une exposition systémique (ASC) qui a été 17% plus élevée chez les enfants que chez les adultes, avec une concentration maximale (Cmax) 50% plus élevée chez les enfants que chez les adultes (ASC moyenne \pm écart-type: enfants. 41,3 nmol/L \pm 21,2; adultes 35,0 nmol/L \pm 19,8. Cmax moyenne \pm écart-type : enfants 5,99 nmol/L \pm 3,45; adultes 3,97 nmol/L \pm 2,11). (Étude 08-3044).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration répétée par différentes voies du budésonide provoque chez le rat et le chien une atrophie des organes lymphoïdes et une atteinte hépatique (stéatose chez le rat, hypertrophie et dépôt de glycogène chez le chien). Des lésions des muqueuses intestinales sont observées chez le rat et la souris.

Dans une étude chez le singe seul l'effet pharmacologique attendu est retrouvé. Il n'y a pas d'atteinte du tractus gastro-intestinal.

Le budésonide, comme les autres glucocorticoïdes, est tératogène chez le rat et le lapin; il n'a pas de potentiel mutagène.

Dans une 1^{ère} étude de cancérogenèse conduite dans 2 espèces animales rat et souris, une augmentation de l'incidence des gliomes cérébraux a été observée à la forte dose chez le seul rat mâle ainsi qu'une augmentation des adénomes hépatiques.

Une 2^{ème} étude menée chez le rat mâle SD et Fisher avec le budésonide et 3 autres glucocorticoïdes de référence confirme la présence des tumeurs hépatiques dans tous les groupes traités et suggère que ces effets sont probablement liés à « l'effet récepteur » considéré comme un effet de classe; en revanche aucune différence dans l'incidence des gliomes cérébraux n'apparaît entre les groupes traités et contrôles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethylcellulose*, acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (dispersion à 30 %) (EUDRAGIT L30D), citrate de triéthyle, siméthicone (ANTIFOAM M), polysorbate 80, talc, sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs)

*sous forme de dispersion aqueuse à 30 %.

Enveloppe de la gélule : oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine, dioxyde de silicium colloïdal, paraffine liquide, laurylsulfate de sodium.

Encre d'impression : oxyde de fer noir (E172), shellac, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Les gélules doivent être conservées dans le flacon.

Bien refermer le flacon après usage.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 45, 60, 90 et 100 gélules en flacon en polyéthylène avec bouchon en polypropylène + 1 capsule de déshydratant (gel de silice).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TILLOTTS PHARMA GMBH
WARMBACHER STRASSE 80
79618 RHEINFELDEN BADEN
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 341 428 0 2 : 30 gélules en flacon (PE)
- 34009 341 477 1 5 : 45 gélules en flacon (PE)
- 34009 341 429 7 0 : 60 gélules en flacon (PE)
- 34009 341 478 8 3 : 90 gélules en flacon (PE)
- 34009 341 479 4 4 : 100 gélules en flacon (PE)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 1996

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

5 janvier 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I