

1) DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante

2) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésouide3 mg
Par gélule

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 240 mg de saccharose et 12 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3) FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule rose contenant des granules blancs gastro-résistants.

4) DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- **Maladie de Crohn**

Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

- **Colite microscopique**

- **Hépatite auto-immune**

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Crohn

Induction d'une rémission

La dose journalière recommandée est de 3 gélules une fois par jour le matin ou d'une gélule (contenant 3 mg de budésouide) trois fois par jour (matin, midi et soir correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésouide) si cela est plus simple pour le patient.

Durée de traitement

La durée du traitement de la maladie de Crohn active ne doit pas dépasser 8 semaines.

Colite microscopique

La dose journalière recommandée est de 3 gélules une fois par jour le matin (correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésouide)

Maintien de la rémission

Le traitement d'entretien doit être instauré uniquement chez les patients dont les symptômes de colite microscopique récidivent fréquemment après la réussite du traitement d'induction. Une posologie de deux gélules une fois par jour le matin (6 mg de budésouide) ou de deux gélules une fois par jour le matin en alternance avec une gélule par jour le matin (soit une dose quotidienne moyenne de 4,5 mg de budésouide) peut être utilisée, en fonction des besoins spécifiques du patient. La plus faible dose efficace doit être utilisée.

Durée de traitement

La durée du traitement de la colite microscopique active ne doit pas dépasser 8 semaines.

Au cours du traitement d'entretien, les effets du traitement doivent être régulièrement évalués afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement, et ce au plus tard 12 mois après l'instauration du traitement d'entretien. Le traitement d'entretien ne doit être prolongé au-delà de 12 mois que si les bénéfices pour le patient sont jugés l'emporter sur les risques.

Hépatite auto-immune

Induction d'une rémission

Pour induire une rémission (c.-à-d. une normalisation des paramètres biologiques augmentés), la posologie recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) trois fois par jour (matin, midi et soir ; correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésonide).

Entretien de la rémission

Une fois la rémission obtenue, la posologie recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) deux fois par jour (une gélule le matin et une le soir ; correspondant à une dose journalière totale de 6 mg de budésonide).

Si les transaminases ALT et/ou AST augmentent durant le traitement d'entretien, la dose est à augmenter à 3 gélules par jour (correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésonide) comme décrit pour l'induction d'une rémission.

Chez les patients tolérant l'azathioprine, le traitement d'induction et d'entretien de la rémission par le budésonide devrait être associé à l'azathioprine.

Durée de traitement

Pour induire une rémission, une dose journalière totale de 9 mg doit être administrée jusqu'à l'obtention de la rémission. Ensuite, pour l'entretien de la rémission, une dose journalière totale de 6 mg budésonide est à administrer. Le traitement d'entretien d'une rémission en cas d'hépatite auto-immune doit se poursuivre pendant au moins 24 mois. Ne l'arrêter que lorsque la rémission biochimique est maintenue en permanence et lorsque la biopsie du foie ne présente aucun signe d'inflammation.

Fin du traitement

Le traitement par MIKICORT 3mg ne doit pas être interrompu brusquement, mais progressivement (doses dégressives). Une réduction progressive de la dose sur 2 semaines est recommandée.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans

MIKICORT 3 mg ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans en raison d'une expérience insuffisante et d'un risque possible d'insuffisance surrénale dans ce groupe d'âge.

Patients adolescents âgés de 12 à 18 ans

La sécurité et l'efficacité du MIKICORT 3 mg chez l'adolescent de 12 à 18 ans n'ont jusqu'ici pas été établies. Les données actuellement disponibles concernant des patients adolescents (12 à 18 ans) atteints de maladie de Crohn ou d'hépatite auto-immune sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Les gélules contenant les granules gastro-résistants doivent être prises une demi-heure avant les repas, avalées entières avec une grande quantité de liquide (par ex. un verre d'eau), sans les croquer.

4.3. Contre-indications

MIKICORT 3 mg ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une des pathologies suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cirrhose hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par MIKICORT 3mg entraîne des taux de corticoïdes systémiques inférieurs à ceux des traitements par glucocorticoïdes oraux conventionnels. Le changement de traitement glucocorticoïde peut entraîner l'apparition de symptômes liés à la modification des taux systémiques de stéroïdes.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints de tuberculose, d'hypertension, de diabète sucré, d'ostéoporose, d'ulcère gastro-duodéal, de glaucome, de cataracte, qui présentent des antécédents familiaux de diabète et de glaucome, ou toute autre pathologie dans le cadre de laquelle les glucocorticoïdes pourront produire des effets indésirables.

Ce médicament n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn affectant la partie haute du tractus gastro-intestinal.

En raison du mode d'action local préférentiel du médicament, on ne peut attendre d'effets bénéfiques chez les patients présentant des symptômes extra-intestinaux (p. ex. touchant les yeux, la peau, les articulations).

Des effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître, particulièrement quand la prescription est à forte dose et sur des durées prolongées. Ces effets peuvent être un syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne, un retard de croissance, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et divers troubles psychiatriques et comportement (voir rubrique 4.8).

Infection

La suppression de la réponse inflammatoire et de la fonction immune augmente la sensibilité aux infections et leur sévérité. Le risque d'aggravation des infections bactériennes, fongiques, amibiennes et virales pouvant survenir au cours d'un traitement par les glucocorticoïdes doit être étroitement surveillé. La présentation clinique peut être souvent atypique, et des infections graves comme la septicémie et la tuberculose peuvent être masquées et atteindre un stade avancé avant d'être reconnues.

Varicelle

La varicelle est particulièrement préoccupante car cette maladie normalement mineure peut être fatale chez les patients immunodéprimés. Il convient de conseiller aux patients sans antécédents nettement établis de varicelle d'éviter tout contact personnel étroit avec la varicelle ou le zona ; en cas d'exposition, ils doivent consulter d'urgence un médecin. Si le patient est un enfant, les parents doivent recevoir les consignes ci-dessus.

L'immunisation passive avec des immunoglobulines zona-varicelle est nécessaire pour les patients exposés et non immunisés qui reçoivent des glucocorticoïdes systémiques ou qui les ont pris pendant les trois mois antérieurs ; elle doit être administrée dans les 10 jours suivant l'exposition à la varicelle. Si le diagnostic de varicelle est confirmé, cette affection nécessite une prise en charge par un spécialiste et un traitement urgent. Les glucocorticoïdes ne devront pas être interrompus, et la dose pourra nécessiter d'être augmentée.

Rougeole

Les patients dont l'immunité est compromise et qui ont été en contact avec la rougeole doivent dans la mesure du possible recevoir des immunoglobulines normales dès que possible après l'exposition.

Vaccins

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux personnes utilisant des glucocorticoïdes de manière chronique. La formation d'anticorps en réponse à d'autres vaccins peut être diminuée.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

D'après l'expérience acquise auprès de patients à un stade avancé de cirrhose biliaire primitive (CBP) avec une cirrhose hépatique, il faut s'attendre à un accroissement de la biodisponibilité systémique du budésone chez tous les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Toutefois, chez les patients atteints d'une affection hépatique sans cirrhose hépatique, le budésone pris à des doses quotidiennes de 9 mg s'est avéré sans danger et bien toléré. Aucun élément n'indique qu'une recommandation posologique spécifique est nécessaire pour les patients atteints d'affections hépatiques non cirrhotiques ou atteints uniquement d'un léger trouble de la fonction hépatique.

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.

Autres

Les corticostéroïdes peuvent entraîner l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) et réduire la réponse au stress. Lorsque des patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres formes de stress, il est recommandé d'administrer un traitement systémique supplémentaire par glucocorticoïdes.

Un traitement concomitant par kétoconazole ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5).

MIKICORT 3 mg contient du lactose et du saccharose. Les patients présentant un des rares troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose ou au fructose, la malabsorption du glucose-galactose, le déficit en sucrase-isomaltase ou déficit total en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune, les taux sériques de transaminases (ALAT, ASAT) doivent être dosés à intervalles réguliers pour adapter la dose de budésonide en conséquence. Durant les premiers mois de traitement, les taux de transaminases sont à évaluer toutes les deux semaines, ensuite au moins tous les 3 mois.

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

Interactions pharmacodynamiques

Glycosides cardiaques :

L'action du glycoside peut être renforcée par une carence en potassium.

Salidiurétiques :

L'excrétion du potassium peut être augmentée.

Interactions pharmacocinétiques

Cytochrome P450 :

- **Inhibiteurs du CYP3A4**

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, 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.

En cas d'administration concomitante, le kétoconazole à 200 mg une fois par jour *per os* augmente d'environ six fois les concentrations plasmatiques de budésonide (3 mg en dose unique). Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations augmentaient d'environ 3 fois. Comme les données permettant des recommandations posologiques entre ces 2 médicaments sont limitées, l'association est à éviter.

D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pamplemousse risquent également d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de budésonide. La prise concomitante de budésonide doit par conséquent être évitée.

- **Inducteurs du CYP3A4**

Les molécules ou médicaments comme la carbamazépine et rifampicine, qui induisent le CYP3A4, peuvent diminuer l'exposition systémique, mais aussi locale du budésonide dans la muqueuse intestinale. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de budésonide.

- **Substrats du CYP3A4**

Les molécules ou médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 peuvent concurrencer le budésonide. Ceci peut entraîner une augmentation du taux plasmatique de budésonide si la substance concurrente présente une plus forte affinité à l'égard du CYP3A4, ou - si le budésonide se lie plus fortement au CYP3A4 - la substance concurrente peut également augmenter dans le plasma et un ajustement ou une réduction de la dose de ce médicament peut être requis.

Des concentrations plasmatiques élevées et des effets plus marqués des glucocorticoïdes ont été observés chez les femmes recevant également des œstrogènes ou des contraceptifs oraux, mais cet effet n'a pas été observé avec les associations de contraceptifs oraux à faible dose.

Aux doses recommandées, la cimétidine, en association avec le budésonide, présente un effet léger, mais non significatif, sur la pharmacocinétique du budésonide. L'oméprazole est sans effet sur la pharmacocinétique du budésonide.

Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Théoriquement, on ne saurait écarter le risque d'interactions possibles avec les résines synthétiques liant les stéroïdes comme la cholestyramine, et avec les antiacides. En cas d'administration simultanée avec MIKICORT 3 mg, ces interactions pourraient entraîner une diminution de l'effet du budésonide. C'est pourquoi ces préparations ne doivent pas être prises simultanément, mais à au moins deux heures de distance.

La fonction surrénale pouvant être supprimée par le traitement au budésonide, un test de stimulation de l'ACTH pour le diagnostic d'une insuffisance surrénale peut présenter des résultats erronés (valeurs basses).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de ce médicament pendant la grossesse est à éviter, sauf s'il existe des raisons contraignantes d'administrer un traitement par MIKICORT 3 mg. Peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'issue des grossesses après une administration orale de budésonide chez l'être humain. Même si les données concernant l'utilisation du budésonide inhalé dans un grand nombre de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables, la concentration plasmatique maximale de budésonide pourra cependant être plus élevée lors du traitement par MIKICORT 3 mg par rapport au budésonide inhalé. Chez l'animal gravide, le budésonide, comme d'autres glucocorticoïdes, s'est avéré être à l'origine d'anomalies du développement fœtal (voir rubrique 5.3). Toutefois, la pertinence de ces résultats n'a pas été confirmée chez l'être humain.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel (les données relatives à l'excrétion après une administration par inhalation sont disponibles).

Cependant, on prévoit uniquement des effets mineurs sur l'enfant allaité après la prise de MIKICORT 3 mg aux doses thérapeutiques indiquées. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de ne pas prendre le traitement par budésonide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du budésonide sur la fertilité humaine. Dans les études animales, la fertilité n'était pas affectée après le traitement par budésonide (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du médicament sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les conventions de fréquence suivantes sont utilisées dans l'évaluation des effets indésirables :

très fréquent : ($\geq 1/10$),

fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$),

rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$),

très rare : ($< 1/10\ 000$),

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence selon la convention MedDRA	Effet indésirable
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	<i>Fréquent</i>	Syndrome de Cushing: p. ex. visage arrondi, obésité du tronc, diminution de la tolérance au glucose, diabète sucré, hypertension, rétention sodique avec formation d'œdème, augmentation de l'excrétion du potassium, inactivité ou atrophie du cortex surrénal, stries rouges, acné stéroïdienne, perturbation de la sécrétion des hormones sexuelles (p. ex. aménorrhée, hyperpilosité, impuissance)
	<i>Très rare</i>	Retard de croissance chez l'enfant
<u>Affections oculaires</u>	<i>Rare</i>	Glaucome, cataracte, vision floue (voir rubrique 4.4).
<u>Affections gastro-intestinales</u>	<i>Fréquent</i>	Dyspepsie, douleurs abdominales
	<i>Peu fréquent</i>	Ulcère duodéal ou gastrique
	<i>Rare</i>	Pancréatite
	<i>Très rare</i>	Constipation
<u>Affections du système immunitaire</u>	<i>Fréquent</i>	Augmentation du risque d'infection
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	<i>Fréquent</i>	Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse et contractions musculaires, ostéoporose
	<i>Rare</i>	Ostéonécrose
<u>Affections du système nerveux</u>	<i>Fréquent</i>	Céphalées
	<i>Très rare</i>	Hypertension intracrânienne idiopathique y compris œdème papillaire chez l'adolescent
<u>Affections psychiatriques</u>	<i>Fréquent</i>	Dépression, irritabilité, euphorie
	<i>Peu fréquent</i>	Hyperactivité psychomotrice, anxiété
	<i>Rare</i>	Agressivité
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	<i>Fréquent</i>	Exanthème allergique, pétéchies, retard de cicatrisation, dermatite de contact
	<i>Rare</i>	Echymoses
<u>Affections vasculaires</u>	<i>Très rare</i>	Augmentation du risque de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage après un traitement prolongé)
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	<i>Très rare</i>	Fatigue, malaise

La plupart des effets indésirables mentionnés dans ce RCP peuvent aussi être attendus avec les traitements par d'autres glucocorticoïdes.

Occasionnellement, des événements indésirables typiquement associés aux glucocorticoïdes systémiques peuvent se manifester. Ces événements dépendent de la posologie, de la durée du traitement, de l'existence ou non d'un traitement antérieur ou concomitant par d'autres glucocorticoïdes et de la sensibilité individuelle.

Des études cliniques ont démontré que la fréquence des événements indésirables liés aux glucocorticoïdes est plus faible avec MIKICORT 3 mg oral qu'avec un traitement oral par des doses équivalentes de prednisolone.

Une exacerbation ou une réapparition de manifestations extra-intestinales (notamment au niveau de la peau et des articulations) peut survenir lorsque le patient passe d'un glucocorticoïde à action systémique au budésonide à action locale.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques dans la population pédiatrique

Maladie de Crohn

Au cours d'essais cliniques réalisés avec MIKICORT 3 mg chez 82 patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'insuffisance surrénale et les céphalées. Des effets secondaires typiques des glucocorticoïdes ont été rapportés, ainsi que d'autres réactions rares telles que sensations vertigineuses, nausées, vomissements et hyperacousie (voir aussi rubrique 5.1).

Hépatite auto-immune

Des données de sécurité issues du sous-ensemble d'un total de 42 patients pédiatriques d'un essai clinique traitant de l'hépatite auto-immune ont révélé que les effets indésirables rapportés n'étaient ni différents ni plus fréquents que dans la population adulte de cet essai (voir aussi rubrique 5.1).

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

À ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le budésonide.

5) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : CORTICOIDE A USAGE LOCAL, Code ATC : A07EA06.

Le mécanisme d'action exact du budésonide dans le traitement de la maladie de Crohn n'est pas entièrement élucidé. Les données des études pharmacologiques et des essais cliniques contrôlés suggèrent fortement que le mode d'action des gélules de MIKICORT 3 mg repose principalement sur un effet local au niveau de l'intestin.

Le budésonide est un glucocorticoïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. A des doses cliniquement équivalentes de glucocorticoïdes systémiques, le budésonide entraîne significativement une inhibition moindre de l'axe hypothalamo-hypophysaire et a moins d'influence sur les marqueurs inflammatoires.

MIKICORT 3 mg, exerce sur les taux plasmatiques de cortisol une influence dose-dépendante qui, à la dose recommandée de 9 mg de budésonide par jour, est significativement inférieure à celle des doses efficaces cliniquement équivalentes des glucocorticoïdes systémiques.

Efficacité et sécurité cliniques

Maladie de Crohn

Essai clinique chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn

Dans une étude en double aveugle randomisée double-placebo chez des patients avec une maladie de Crohn légère à modérée (200 < CDAI < 400) affectant l'iléon terminal et/ou le colon ascendant l'efficacité de 9 mg de budésonide en dose journalière unique (9 mg OD) a été comparée à celle d'un traitement de 3 doses de 3 mg de budésonide pris 3 fois par jours (3mg 3x /j).

Le critère primaire d'efficacité était la proportion des patients en rémission (CDAI<150) à la semaine 8.

L'étude incluait 471 patients au total (analyse de l'ensemble de la population), dont 439 dans l'ensemble repris pour l'analyse per protocole (PP). Il n'y a pas de différence significative par rapport à l'état initial dans les 2 groupes de traitement. Au final, 71.3% des patients étaient en rémission dans le groupe 9 mg 1x/j et 75.1% dans le groupe 3mg 3x /j (PP) (p: 0.01975) montrant la non-infériorité du groupe 9 mg de budésonide 1x/j par rapport au groupe 3 mg de budésonide 3x /j.

Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

Essais cliniques chez des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn

Deux essais randomisés contrôlés de MIKICORT 3 mg, incluait des patients de la tranche d'âge de 8 à 19 ans atteints de maladie de Crohn d'activité légère à moyenne (PCDAI [indice de Best] 12,5 à 40) avec inflammation iléique, iléocolique ou colique isolée.

Dans un essai, 33 patients au total ont été traités par 9 mg de budésonide (3 mg 3x/j) par jour pendant 8 semaines, puis par 6 mg de budésonide par jour la 9ème semaine et par 3 mg de budésonide par jour la 10ème semaine ou par de la prednisone (40 mg/j pendant deux semaines, puis en diminuant progressivement à raison de 5 mg/semaine). La rémission (PCDAI \leq 10) a été atteinte chez 9/19 (47,3 %) des patients du groupe budésonide (tant à la 4ème semaine qu'à la 12ème semaine) et chez 8/14 (57,1% en semaine 4) et 7/14 (50% en semaine 12) des patients du groupe prednisone.

Un second essai incluant 70 enfants atteints de MC a comparé deux schémas posologiques de budésonide : les patients du groupe 1 étaient traités pendant 7 semaines par 9 mg/jour de budésonide (3 mg 3x/j) puis par 6 mg/jour de budésonide (3 mg 2x/j) pendant 3 semaines supplémentaires. Dans le groupe 2, les patients étaient traités pendant 4 semaines par 12 mg/jour de budésonide (3 mg 3x/j et 3 mg 1/j), puis pendant 3 semaines par 9 mg/jour de budésonide (3 mg 3x/j) et encore 3 semaines par 6 mg/jour au budésonide (3 mg 2x/j). Le critère principal de jugement d'efficacité était la baisse du PCDAI à la semaine 7. Les deux groupes de traitement ont présenté une diminution notable du PCDAI, plus prononcée dans le groupe 2, mais sans que la différence soit significative (n.s.). Critères de jugement secondaires : l'amélioration (définie comme baisse du PCDAI de \geq 10 points) a été constatée chez 51,4 % des patients du groupe 1 et 74,3 % de ceux du groupe 2 (n.s.) ; une rémission (PCDAI \leq 12,5) a été observée chez 42,9 % des patients du premier groupe contre 65,7 % dans le second groupe (n.s.).

Colite microscopique

Études cliniques sur l'induction de la rémission dans le cadre de la colite collagène

L'efficacité et la sécurité du budésonide pour l'induction d'une rémission dans le cadre de la colite collagène ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, prospectives, en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients atteints de colite collagène active.

Dans une étude, après randomisation, 30 patients ont reçu un traitement par 9 mg de budésonide par jour, 25 patients ont reçu un traitement par 3 g méسالazine par jour et 37 ont reçu un placebo. La variable d'efficacité primaire était le taux de patients en rémission clinique, définie par \leq 3 selles par jour. Le critère d'évaluation primaire a été rempli chez 80 % des patients traités par le budésonide, 44 % des patients traités par la méسالazine et 59,5 % des patients du groupe placebo (budésonide *versus* placebo = 0,072). Selon une autre définition de la rémission clinique prenant également en compte la consistance des selles, à savoir une moyenne de < 3 selles par jour et une moyenne de < 1 selle liquide par jour dans les 7 jours précédant la dernière administration du médicament de l'étude, 80 % des patients du groupe budésonide, 32,0 % des patients du groupe méسالazine et 37,8 % des patients du groupe placebo ont obtenu une rémission (budésonide *versus* placebo : $p < 0,0006$). Le budésonide a été sûr et bien toléré. Aucun des événements indésirables survenus dans le groupe budésonide n'a été considéré comme étant lié au médicament.

Dans une autre étude, après randomisation, 14 patients ont reçu un traitement par 9 mg de budésonide par jour et 14 ont reçu un placebo. La variable d'efficacité primaire était l'obtention d'une réponse clinique, définie par une réduction à \leq 50 % de l'activité de la maladie par rapport au début d'étude, l'activité clinique de la maladie étant définie sur la base du nombre de selles au cours des 7 derniers jours. Une réponse clinique a été obtenue chez 57,1 % des patients du groupe budésonide et 21,4 % des patients du groupe placebo ($p = 0,05$). Le budésonide a été sûr et bien toléré. Aucune réaction indésirable grave au médicament n'est survenue dans le groupe budésonide.

Étude clinique sur le maintien de la rémission dans le cadre de la colite collagène

L'efficacité et la sécurité cliniques du budésonide pour le maintien de la rémission dans le cadre de la colite collagène ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, prospective, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, chez des patients présentant une colite collagène dormante.

Le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients en rémission clinique sur 52 semaines. La rémission était définie par une moyenne de < 3 selles/jour, dont une moyenne de < 1 selle liquide/jour au cours de la semaine précédant la visite finale et l'absence de récurrence sur la période de 1 an. La récurrence était définie par une moyenne de \geq 3 selles/jour, dont une moyenne de \geq 1 selle liquide/jour durant la semaine précédente.

Au total, 92 patients ont été randomisés dans le cadre de la phase en double aveugle (44 sous budésonide, 48 sous placebo) et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (ensemble d'analyse intégral, FAS). La posologie était de 6 mg de budésonide/jour, en alternance avec 3 mg de budésonide/jour (soit une dose quotidienne moyenne de 4,5 mg de budésonide). Lors de l'analyse finale, le nombre de patients ayant rempli le critère d'évaluation primaire a été significativement plus élevé dans le groupe budésonide (61,4 %) que dans le groupe placebo (16,7 %), démontrant la supériorité du budésonide par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Étude clinique sur l'induction de la rémission dans le cadre de la colite lymphocytaire

L'efficacité et la sécurité cliniques du budésonide pour l'induction de la rémission dans le cadre de la colite lymphocytaire ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, prospective, en double aveugle, avec double comparateur, randomisée, contrôlée contre placebo, chez des patients atteints de colite lymphocytaire active.

Le critère d'évaluation primaire était le taux de rémission clinique, définie par un maximum de 21 selles, dont pas plus de 6 selles liquides au cours des 7 jours précédant la dernière visite.

Au total, 57 patients ont été randomisés (19 patients dans chacun des groupes, le groupe budésonide, le groupe méسالazine et le groupe placebo) et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (budésonide : 9 mg 1×/j ; méسالazine : 3 g 1×/j). La durée du traitement a été de 8 semaines.

Lors de l'analyse confirmatoire, le nombre de patients ayant rempli le critère d'évaluation primaire a été significativement plus élevé dans le groupe budésonide (78,9%) que dans le groupe placebo (42,1 %), montrant la supériorité du budésonide par rapport au placebo ($p = 0,010$). Une rémission a été obtenue chez 63,2 % des patients du groupe méسالazine ($p = 0,097$).

Hépatite auto-immune

Essai clinique chez des patients adultes atteints d'hépatite auto-immune

Au cours d'un essai prospectif, multicentrique, randomisé, en double aveugle, 207 patients atteints d'hépatite auto-immune sans cirrhose ont été traités par une posologie initiale de 9 mg/j de budésonide ($n=102$) pour une durée allant jusqu'à 6 mois ou par 40 mg/j de prednisone (diminués progressivement à 10 mg/j, $n=105$). Après rémission biochimique, la dose de budésonide a été diminuée à 6 mg/j. Les patients recevaient aussi 1 à 2 mg/kg/j d'azathioprine pendant tout l'essai. Le critère principal de jugement composé était la rémission biochimique complète (c.-à-d. des taux normaux d'aspartate transférase et d'alanine transférase) sans survenue à 6 mois d'effets secondaires prédéfinis, propres aux stéroïdes. Ce critère de jugement a été atteint chez 47 % des patients du groupe budésonide et chez 18 % de ceux du groupe prednisone ($p<0,001$).

Concernant les variables secondaires d'efficacité à 6 mois, une rémission biochimique complète était obtenue chez 60 % des patients du groupe budésonide et 39 % du groupe prednisone ($p=0,001$). Les patients n'ayant pas présenté d'effets secondaires propres aux stéroïdes étaient en proportion de 72 % dans le groupe budésonide et de 47% dans le groupe prednisone ($p<0,001$). La baisse moyenne des taux d'IgG et de γ -globulines était la même dans les deux groupes.

Un traitement ouvert de suivi pendant 6 mois supplémentaires était proposé aux patients après la phase contrôlée en double aveugle. Un total de 176 patients a participé à cette phase ouverte et reçu 6 mg/j de budésonide en association avec 1 à 2 mg/kg/j d'azathioprine. Les proportions de patients à rémission biochimique et de patients à réponse complète (statistiquement non significative) étaient toujours plus élevées dans le groupe budésonide original (taux de réponse complète 60 % et de rémission biochimique 68,2 % à la fin de la phase ouverte) que dans le groupe prednisone original (taux de réponse complète 49 % et de rémission biochimique 50,6 % à la fin de la phase ouverte).

Essai clinique chez des patients pédiatriques atteints d'hépatite auto-immune

La sécurité et l'efficacité du budésonide chez 46 patients pédiatriques (11 garçons et 35 filles) âgés de 9 à 18 ans ont été étudiées dans un sous-ensemble de l'essai clinique mentionné ci-dessus. Parmi eux, 19 ont été traités par du budésonide et 27 étaient en contrôle actif (prednisone) pour induction d'une rémission par une dose journalière de 9 mg de budésonide. Après les 6 mois de l'essai, 42 patients pédiatriques ont continué par un traitement d'entretien de 6 mois par budésonide.

Le taux de réponse complète (définie comme réponse biochimique, c.-à-d. normalisation des transaminases hépatiques AST et ALT et absence d'effets secondaires propres aux stéroïdes) chez les patients de ≤ 18 ans était considérablement plus bas que celui des adultes, sans qu'il y ait de différence entre les deux groupes de traitement. Après le traitement d'entretien au budésonide pendant encore 6 mois, la proportion de patients pédiatriques de réponse complète était toujours légèrement inférieure en comparaison avec les patients adultes, mais la différence entre les deux groupes d'âge était sensiblement plus faible. Il n'y avait pas de différence

significative concernant la proportion de réponders complets entre ceux traités à l'origine par la prednisone et ceux traités continuellement par le budésonide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

MIKICORT 3 mg, gélules, contenant des microgranules résistant aux sucs gastriques, présente un temps de latence de 2-3 heures en vertu de l'enrobage spécifique des microgranules. Chez les volontaires sains, de même que chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de budésonide de 1-2 ng/ml sont observés environ 5 heures après l'administration orale de MIKICORT 3 mg, gélules, en dose unique de 3 mg, prise avant les repas. La libération maximale survient dans l'iléon terminal et le caecum, qui constituent le principal site inflammatoire de la maladie de Crohn.

Chez les patients porteurs d'une iléostomie, la libération du budésonide par MIKICORT 3 mg est comparable à celle des sujets sains ou des patients atteints de la maladie de Crohn. Il a été montré qu'environ 30-40% du budésonide libéré est encore retrouvé dans la poche d'iléostomie, indiquant qu'une quantité substantielle de budésonide provenant de MIKICORT 3 mg est normalement transférée dans le côlon.

L'ingestion concomitante d'aliments peut retarder la libération des microgranules par l'estomac de 2-3 heures, allongeant la phase de latence à environ 4-6 heures sans modification des taux d'absorption.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution élevé (environ 3 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85-90%.

Biotransformation

Le budésonide est fortement métabolisé dans le foie (environ 90%) sous forme de métabolites dont l'activité glucocorticostéroïdienne est faible. L'activité glucocorticostéroïde des principaux métabolites, 6 β -hydroxybudésonide et 16 α -hydroxyprednisolone, représente moins de 1% de celle du budésonide.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne est de 3 à 4 heures. La biodisponibilité systémique chez les volontaires sains ainsi que chez les patients à jeun souffrant de la maladie de Crohn est d'environ 9-13%. La clairance est d'environ 10-15 l/min pour le budésonide (déterminée par chromatographie liquide à haute performance).

Populations spécifiques de patients

Affections hépatiques :

Une proportion notable du budésonide est métabolisée dans le foie. L'exposition systémique au budésonide peut augmenter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison de la diminution du métabolisme du budésonide par le CYP3A4. Cela dépend du type et de la sévérité de l'affection hépatique.

Patient pédiatrique :

La pharmacocinétique du budésonide a été évaluée chez 12 patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn (âge de 5 à 15 ans). Suite à l'administration répétée de budésonide (3 x 3 mg de budésonide pendant une semaine), l'ASC moyenne du budésonide pendant l'intervalle posologique était d'environ 7 ng/ml, la C_{max} d'environ 2 ng/ml. La répartition du budésonide oral (3 mg, dose unique) chez les patients pédiatriques était similaire à celle chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques fournies par les études de toxicité aiguë, subchronique et chronique menées sur le budésonide ont révélé des atrophies du thymus et du cortex surrénalien et une baisse notamment des lymphocytes. Ces effets étaient moins prononcés ou de même ampleur que ceux observés avec d'autres glucocorticoïdes. Comme avec d'autres glucocorticoïdes, et selon la dose et la durée et la pathologie, ces effets stéroïdiens pourraient également être applicables à l'espèce humaine.

Le budésonide n'a pas d'effet mutagène dans un certain nombre d'essais in vitro et in vivo.

Une légère élévation du nombre de foyers hépatiques basophiles s'observait lors d'études chroniques chez le rat avec le budésonide. Des études de carcinogénicité ont révélé une plus grande incidence de néoplasmes hépatocellulaires primaires, d'astrocytomes (chez les rats mâles) et de tumeurs mammaires (rats femelles). Ces tumeurs sont probablement dues à l'action des récepteurs stéroïdiens spécifiques, à l'augmentation de la charge

métabolique sur le foie et aux effets anaboliques. Ces effets sont également connus par des études menées sur d'autres glucocorticoïdes chez le rat, et représentent donc un effet de classe. Aucun effet comparable n'a jamais été observé chez l'homme avec le budésonide, ni lors d'essais cliniques ni émanant de rapports spontanés.

En général, basés sur les études conventionnelles des données pharmacologiques de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, les données précliniques ne révèlent aucun risque spécial pour l'homme.

Chez l'animal, il a été démontré que le budésonide, comme d'autres glucocorticoïdes, provoquait des malformations fœtales. Mais l'applicabilité de ces résultats à l'homme n'a pas été établie (voir également rubrique 4.6).

La substance active budésonide présente un risque environnemental pour le milieu aquatique, en particulier pour les poissons.

6) DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu des gélules :

Lactose monohydraté

Microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs)

Enrobage

Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1) (Eudragit L 100)

Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2) (Eudragit S 100)

Copolymère d'ammonio méthacrylate (type A) (Eudragit RL)

Copolymère d'ammonio méthacrylate (type B) (Eudragit RS)

Povidone K25

Eau purifiée*

Talc

Citrate de triéthyle

*Excipient intermédiaire.

Enveloppe de la gélule

Oxyde de fer noir (E 172)

Erythrosine (E 127)

Gélatine

Oxyde de fer rouge (E 172)

Laurilsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E 171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 50, 90, 100, 120 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut poser des risques environnementaux (voir rubrique 5.3.).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

6, avenue de l'Europe - BP 51

78401 CHATOU CEDEX – France

Standard : Tél. : 01 34 80 55 55

Information médicale : Tél. : 01 34 80 72 60

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

- 34009 356 925 5 9 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 926 1 0 : 50 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 927 8 8 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 928 4 9 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 929 0 0 : 120 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

9) DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 mai 2001.

Date du dernier renouvellement : 04 janvier 2009.

10) DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

16 janvier 2020.

11) DOSIMETRIE

Sans objet.

12) INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

PRIX : 47,36 € (boîte de 50)

84,91 € (boîte de 90)

CTJ : 0,95 € à 2,90 €.

Remb Séc soc à 65 % - Agréé aux collectivités

Non Remb Séc soc et non agréé dans la « colite lymphocytaire ».