

1) DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants

2) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 9 mg de budésonide.

Excipients à effet notoire : chaque sachet contient 828 mg de saccharose, 36 mg de lactose monohydraté et 900 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3) FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés gastro-résistants.

Granulés de couleur blanche à blanchâtre et de poudre de couleur blanche à jaune pâle ayant une odeur d'arôme citron, dans un sachet.

4) DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.

Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite microscopique active chez les adultes ≥ 18 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Crohn et colite microscopique

Adultes âgés de > 18 ans :

La dose journalière recommandée est d'un sachet (contenant des granulés gastro-résistants avec 9 mg de budésonide) administré une fois par jour le matin, environ une demi-heure avant le petit-déjeuner.

Population pédiatrique

MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant ou l'adolescent en raison d'un manque d'expérience dans cette tranche d'âge.

Patients présentant une insuffisance rénale

Il n'existe pas de recommandations posologiques pour les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2.).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Les informations étant limitées dans cette population de patients, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Le contenu d'un sachet doit être pris avant le petit-déjeuner. Les granulés doivent être placés sur la langue puis avalés entiers avec une grande quantité de liquide (p. ex. un verre d'eau). Les granulés ne doivent pas être

mâchés ni écrasés pour éviter la destruction de leur pelliculage gastro-résistant. Une désintégration prématurée affectera la mise à disposition du médicament de façon imprévisible.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être limitée à 8 semaines.

Fin du traitement

Le traitement par MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, ne doit pas être interrompu de manière brutale. A la fin du traitement, MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, doit être administré en intervalles posologiques prolongés, c.-à-d. un jour sur deux pendant une période maximale de deux semaines. Après cela, le traitement peut être arrêté.

4.3. Contre-indications

MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant d'une des pathologies suivantes :

- hypersensibilité au budésonide ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1,
- cirrhose hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants 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 gastroduodéal, de glaucome, de cataractes, 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 comportementaux (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 budésonide chez tous les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Toutefois, chez les patients atteints d'une affection hépatique sans cirrhose hépatique, le budésonide 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 provoquer l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire 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.

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

MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, contient du lactose, du saccharose et du sorbitol. Ce médicament n'est pas indiqué pour les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose ou au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose, de déficit en sucrase-isomaltase, de déficit en lactase total ou de déficit congénital en lactase.

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 (en utilisant par exemple des gélules de budésonide 3 mg) 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 9 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 9 mg granulés gastro-résistants. 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 9 mg granulés gastro-résistants 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 9 mg granulés gastro-résistants 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 : ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

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

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>	Fréquent	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)
	Très rare	Retard de croissance chez l'enfant
<u>Affections oculaires</u>	Rare	Glaucome, cataracte, vision floue (voir rubrique 4.4)
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Fréquent	Dyspepsie, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Ulcère duodéal ou gastrique
	Rare	Pancréatite
	Très rare	Constipation
<u>Affections du système immunitaire</u>	Fréquent	Augmentation du risque d'infection
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Fréquent	Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse et contractions musculaires, ostéoporose
	Rare	Ostéonécrose
<u>Affections du système nerveux</u>	Fréquent	Céphalées
	Très rare	Hypertension intracrânienne idiopathique y compris œdème papillaire chez l'adolescent
<u>Affections psychiatriques</u>	Fréquent	Dépression, irritabilité, euphorie
	Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice, anxiété
	Rare	Agressivité
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Fréquent	Exanthème allergique, pétéchies, retard de cicatrisation, dermatite de contact
	Rare	Ecchymoses
<u>Affections vasculaires</u>	Très rare	Augmentation du risque de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage après un traitement prolongé)
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Très rare	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 oral qu'avec un traitement oral par des doses équivalentes de prednisolone.

Une exacerbation ou une réapparition des 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.

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

A 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 des maladies inflammatoires de l'intestin n'est pas entièrement élucidé. Les données des études pharmacologiques et des essais cliniques contrôlés suggèrent fortement que le mode d'action de MIKICORT granulés gastro-résistants 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 granulés gastro-résistants, montre un effet dose-dépendant sur les taux plasmatiques de cortisol ; à la dose recommandée de 9 mg de budésonide/jour, cet effet est significativement moindre que celui lié à l'administration de glucocorticoïdes systémiques à des doses présentant une efficacité clinique équivalente.

Efficacité et sécurité cliniques

Maladie de Crohn

Dans une étude randomisée en double aveugle 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 secondaire sévère n'a été rapporté.

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 de mésalazine par jour et 37 ont reçu un placebo. La variable d'efficacité primaire était le taux de patients en rémission clinique, définie par ≤ 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 mésalazine 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 mésalazine 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 ≤ 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 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 mésalazine et le groupe placebo) et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (budésonide : 9 mg $1 \times /j$; mésalazine : 3 g $1 \times /j$). 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 mésalazine ($p = 0,097$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

En raison de l'enrobage spécifique de MIKICORT 9 mg, granulés gastro-résistants, on observe un temps de latence de 2 à 3 heures. Chez des volontaires sains à jeun, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de budésonide étaient de 2,2 ng/ml, 6 heures environ après une dose orale unique de 9 mg de granulés gastro-résistants de budésonide.

Dans une étude portant sur une dose unique de 3 mg de granulés gastro-résistants de budésonide, il a été démontré que la prise concomitante de nourriture peut retarder la libération des granules de l'estomac d'environ 2 à 3 heures, ce qui prolonge la phase de latence d'environ 4 à 6 heures, sans variation 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 glucocorticoïde des principaux métabolites, 6 β -hydroxybudésonide et 16 α -hydroxyprednisolone, représente moins de 1% de celle du budésonide.

Élimination

La demi-vie d'élimination est en moyenne de 3 à 4 heures. La biodisponibilité systémique chez les volontaires sains ainsi que chez les patients à jeun souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin est d'environ 9-13%. La clairance du budésonide est d'environ 10-15 l/min.

Le budésonide n'est pas éliminé par voie rénale, ou uniquement en quantités insignifiantes.

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.

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 chez l'Homme.

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 a été observée 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 chez ces espèces.

Le budésonide n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats. Chez l'animal gravide, le budésonide, comme d'autres glucocorticoïdes, a provoqué des morts fœtales et des anomalies du développement fœtal (diminution de la taille des portées, retard de croissance intra-utérine des fœtus et anomalies squelettiques). Il a été signalé que certains glucocorticoïdes provoquent des fentes palatines chez l'animal. Cependant, la pertinence de ces résultats n'a pas encore été établie chez l'homme (voir également rubrique 4.6).

6) DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Copolymère ammonio-méthacrylate (type A) (Eudragit RL),
- Copolymère ammonio-méthacrylate (type B) (Eudragit RS),
- Acide citrique anhydre (pour l'ajustement du pH),
- Lactose monohydraté,
- Arôme de citron,
- Stéarate de magnésium,
- Copolymère de méthacrylate de méthyle-acide méthacrylique (1:1) (Eudragit L 100),
- Copolymère de méthacrylate de méthyle-acide méthacrylique (1:2) (Eudragit S 100),
- Povidone K25,
- Sucralose,
- Sphères de sucre (composées d'amidon de maïs et de saccharose),
- Sorbitol (E420),
- Talc,
- Citrate de triéthyle,
- Gomme de xanthane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 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

Sachet en feuille de polyester/aluminium/polyéthylène.

Tailles du conditionnement : 15, 20, 30, 50, 60 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

78400 CHATOU - 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 300 717 4 8 : Sachet (polyester/aluminium/polyéthylène). Boîte de 15.
- 34009 300 717 5 5 : Sachet (polyester/aluminium/polyéthylène). Boîte de 20.
- 34009 300 717 6 2 : Sachet (polyester/aluminium/polyéthylène). Boîte de 30.
- 34009 300 717 7 9 : Sachet (polyester/aluminium/polyéthylène). Boîte de 50.
- 34009 300 717 9 3 : Sachet (polyester/aluminium/polyéthylène). Boîte de 60.

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

Date de première autorisation : 07 octobre 2016.

Date de renouvellement de l'autorisation : 17 octobre 2018.

10) DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 février 2021.

11) DOSIMETRIE

Sans objet.

12) INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé aux collectivités – PRIX : 84,91 € - CTJ : 2,86 €