

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUDENOFALK 3 mg gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide 3 mg

Excipient(s) à effet notoire : lactose et saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules gastro-résistantes

Gélules de couleur rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des phases aiguës de la maladie de Crohn chez les patients ayant une maladie légère à modérée au niveau de l'iléon terminal et/ou du côlon ascendant.
- Colite microscopique
- Hépatite auto-immune non cirrhotique chez les adultes > 18 ans

Remarque pour les patients traités pour une hépatite auto-immune non cirrhotique :

Chez les patients tolérant l'azathioprine, associer le budésonide et l'azathioprine pour l'induction et le maintien de la rémission.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Crohn

Induction d'une rémission

La posologie quotidienne recommandée est de trois gélules une fois par jour le matin, ou d'une seule gélule (contenant 3 mg de budésonide) trois fois par jour (matin, midi et soir, ce qui équivaut à une dose quotidienne totale de 9 mg de budésonide), selon ce qui est le plus facile pour le patient.

Durée de traitement

La durée du traitement est déterminée par le médecin et est fonction de l'évolution de la maladie.

Colite microscopique

Induction d'une rémission

La dose quotidienne recommandée est de 3 gélules (contenant ensemble au total 9 mg de budésonide) 1 x par jour le matin.

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 budésonide) 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 budésonide) 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 l'induction d'une rémission (c.-à-d. une normalisation des valeurs biologiques qui étaient augmentées), il est recommandé d'administrer la posologie quotidienne d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) 3 fois par jour (matin, midi et soir : ce qui équivaut à une dose quotidienne totale de 9 mg de budésonide).

Maintien de la rémission

Après l'obtention de la rémission, la posologie quotidienne recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) deux fois par jour (une gélule le matin et une gélule le soir, ce qui équivaut à une dose quotidienne totale de 6 mg de budésonide).

Si les concentrations des transaminases ALAT et/ou ASAT augmentent pendant le traitement d'entretien, augmenter la posologie à 3 gélules par jour (ce qui équivaut à une dose quotidienne totale de 9 mg de budésonide), de la manière décrite pour l'induction d'une rémission.

Durée du traitement

Pour l'induction d'une rémission, administrer une dose quotidienne totale de 9 mg jusqu'à l'obtention de la rémission. Ensuite, pour le maintien de la rémission, administrer une dose quotidienne totale de 6 mg de budésonide. Pour le maintien de la rémission en cas d'hépatite auto-immune, poursuivre le traitement pendant au moins 24 mois. Le traitement ne peut être arrêté que si la rémission biochimique reste constante et si la biopsie hépatique ne révèle aucun signe d'inflammation.

Arrêt du traitement

Le traitement au BUDENOFALK 3 mg ne devrait pas être interrompu brusquement mais bien progressivement (en diminuant la dose). Une réduction progressive de la dose sur 2 semaines est recommandée.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans

BUDENOFALK 3 mg ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans, en raison de l'expérience insuffisante et d'un éventuel risque accru d'inhibition surrénalienne au sein de ce groupe d'âge.

Patients adolescents âgés de 12 à 18 ans

La sécurité et l'efficacité de BUDENOFALK 3 mg ne sont pas encore établies chez les enfants âgés de 12 à 18 ans. Les données actuellement disponibles concernant les patients adolescents (âgés de 12 à 18 ans) atteints de la maladie de Crohn ou d'HAI sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Avaler la capsule en entier (NE PAS MACHER), environ ½ heure avant le repas, avec un grand verre d'eau.

Éviter la prise simultanée de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

BUDENOFALK 3 mg ne doit pas être utilisé chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- une cirrhose hépatique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par BUDENOFALK 3 mg induit des taux de stéroïdes systémiques inférieurs à ceux obtenus avec les traitements par glucocorticoïdes oraux conventionnels. Le passage d'un autre traitement par glucocorticoïde à un traitement par BUDENOFALK 3 mg peut provoquer des symptômes liés à une modification des taux systémiques de stéroïdes. La prudence est de mise chez les patients souffrant de tuberculose, d'hypertension, de diabète sucré, d'ostéoporose, d'ulcère gastroduodéal, de glaucome, de cataracte ou ayant des antécédents familiaux de diabète sucré, de glaucome ou de toute autre pathologie dans laquelle les glucocorticoïdes peuvent exercer 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 préférentiel local 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, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à doses élevées pendant des périodes prolongées. De tels effets peuvent comprendre un syndrome de Cushing, une inhibition surrénalienne, un retard de croissance, une réduction de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et un large éventail d'effets psychiatriques/comportementaux (voir rubrique 4.8).

Infection

L'inhibition de la réponse inflammatoire et de la fonction immunitaire augmente la sensibilité aux infections et la sévérité de celles-ci. Le risque d'aggravation des infections bactériennes, fongiques, amibiennes et virales au cours d'un traitement par les glucocorticoïdes doit être attentivement envisagé. La présentation clinique peut souvent être atypique et des infections graves, comme la septicémie ou la tuberculose, peuvent être masquées et atteindre de ce fait un stade avancé avant d'être identifiées.

Varicelle

La varicelle est particulièrement préoccupante car cette maladie habituellement 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 par des immunoglobulines zona-varicelle est nécessaire pour les patients exposés et non immunisés qui reçoivent des glucocorticoïdes systémiques ou qui en ont pris pendant les trois mois qui précèdent ; 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 une augmentation de la dose pourrait même s'imposer.

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

Sur la base de l'expérience acquise auprès de patients présentant des stades avancés de cirrhose biliaire primitive (CBP) et souffrant de cirrhose hépatique, il faut s'attendre à un accroissement de la biodisponibilité systémique du budésonide chez tous les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Toutefois, chez les patients souffrant d'affection hépatique sans cirrhose hépatique associée, le budésonide s'est avéré sûr et bien toléré à la dose quotidienne de 9 mg. Aucun élément n'indique qu'une recommandation posologique spécifique doive être formulée pour les patients souffrant d'affections hépatiques non cirrhotiques ou souffrant seulement d'une légère insuffisance 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-hypophyso-surrénalien (HHS) et diminuer la réponse au stress. Lorsque des patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres stress, il est recommandé d'administrer un traitement systémique supplémentaire par glucocorticoïdes.

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

BUDENOFALK 3 mg gélules gastro-résistantes contient du lactose et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, un déficit en sucrase/isomaltase ou un déficit total en lactase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune, contrôler régulièrement les taux sériques de transaminases (ALAT, ASAT) afin de pouvoir adapter correctement la dose de budésonide. Contrôler les taux de transaminases toutes les deux semaines pendant le premier mois du traitement, puis au moins une fois tous les 3 mois.

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

Interactions pharmacodynamiques

Glucosides cardiotoniques

L'action des glucosides peut être potentialisée par un déficit en potassium.

Salidiurétiques

L'excrétion du potassium peut être accrue.

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 de kétoconazole 200 mg une fois par jour par voie orale, les concentrations plasmatiques de budésonide (dose unique de 3 mg) sont multipliées par 6 environ. Ces concentrations sont multipliées par 3 lorsque le kétoconazole est administré 12 heures après le budésonide. Les données disponibles étant insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques, il convient d'éviter cette association.

D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pampleousse sont également susceptibles de provoquer une augmentation importante des concentrations plasmatiques de budésonide. Par conséquent, la prise concomitante de budésonide doit être évitée.

- Inducteurs du CYP3A4

Les composés ou médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4, telles la carbamazépine et la rifampicine, pourraient réduire l'exposition systémique mais aussi l'exposition locale au budésonide au niveau des muqueuses intestinales. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de budésonide.

- Substrats du CYP3A4

Les composés ou médicaments métabolisés par le CYP3A4 peuvent entrer en compétition avec le budésonide. Si la substance compétitrice a une affinité supérieure pour le CYP3A4, il pourrait en résulter une augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide. En revanche, si le budésonide se lie plus fortement au CYP3A4, les taux plasmatiques de la substance compétitrice pourraient augmenter et une adaptation/réduction de la dose de ce médicament pourrait s'imposer.

Des concentrations plasmatiques élevées et une augmentation des effets des glucocorticoïdes ont été rapportées chez les femmes recevant également des œstrogènes ou un contraceptif oral, mais ces effets n'ont pas été observés avec les contraceptifs oraux combinés à faible dose.

La cimétidine, administrée aux doses recommandées en association avec le budésonide, influence légèrement mais de manière non significative la pharmacocinétique du budésonide. L'oméprazole n'influence pas la pharmacocinétique du budésonide.

Composés fixant les stéroïdes

En théorie, on ne peut exclure un risque d'interactions avec les résines synthétiques fixant les stéroïdes (p. ex. la cholestyramine) ainsi qu'avec les antiacides. En cas d'administration simultanée de ces produits avec BUDENOFALK 3 mg, de telles interactions pourraient réduire l'effet du budésonide. Ces préparations ne doivent donc pas être prises simultanément, mais en respectant un intervalle d'au moins deux heures entre les prises.

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 du BUDENOFALK 3 mg pendant la grossesse est à éviter, sauf en cas d'absolue nécessité. On dispose de peu de données concernant l'issue des grossesses survenues après une administration orale de budésonide chez l'être humain. Les données concernant l'utilisation du budésonide inhalé dans un grand nombre de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets délétères ; toutefois, la concentration plasmatique maximale de budésonide est probablement plus élevée lors du traitement par BUDENOFALK 3 mg qu'avec le budésonide inhalé. Chez l'animal gravide, le budésonide, comme d'autres glucocorticoïdes, a provoqué des anomalies du développement fœtal (voir rubrique 5.3). La signification de ces observations pour l'être humain n'a pas été établie.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel (on dispose de données relatives à l'excrétion après une administration par inhalation).

Toutefois, on s'attend uniquement à des effets mineurs sur l'enfant allaité après la prise de BUDENOFALK 3 mg aux doses thérapeutiques. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par BUDENOFALK 3 mg 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 concernant l'effet du budésonide sur la fertilité humaine. La fertilité n'a pas été modifiée par le traitement par budésonide dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les conventions de fréquence suivantes sont utilisées pour évaluer les effets indésirables :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

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
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Syndrome de Cushing : p. ex. faciès lunaire (visage rond), obésité du tronc, diminution de la tolérance au glucose, diabète sucré, hypertension, rétention sodée 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
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Glaucome, cataracte, vision floue (voir rubrique 4.4)

<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Dyspepsie, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Ulcère duodénal ou gastrique
	Rare	Pancréatite
	Très rare	Constipation
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquent	Risque accru d'infection
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse et contractions musculaires, ostéoporose
	Rare	Ostéonécrose
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées
	Très rare	Syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne y compris œdème papillaire chez l'adolescent
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquent	Dépression, irritabilité, euphorie
	Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice, anxiété
	Rare	Agressivité
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Exanthème allergique, pétéchies, retard de cicatrisation, dermatite de contact
	Rare	Ecchymoses
<i>Affections vasculaires</i>	Très rare	Risque accru de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage après un traitement prolongé)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	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 effets indésirables typiques des glucocorticoïdes systémiques peuvent se manifester. Ces effets 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.

Les études cliniques ont montré que la fréquence des effets indésirables associés aux glucocorticoïdes est plus faible avec Budenofalk qu'avec un traitement oral par des doses équivalentes de prednisolone.

Une exacerbation ou une récurrence des manifestations extra-intestinales (en particulier 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 études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques

Maladie de Crohn

Au cours des essais cliniques réalisés avec BUDENOFALK 3 mg gélules chez 82 patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn, les effets indésirables les plus fréquents étaient une inhibition surrénalienne et des céphalées. Tant les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes que d'autres réactions rares, telles que des étourdissements, des nausées, des vomissements et une hyperacousie, ont été rapportés (voir également rubrique 5.1).

Hépatite auto-immune

Les données de sécurité issues du sous-groupe constitué d'un total de 42 patients pédiatriques inclus dans une étude clinique traitant de l'hépatite auto-immune ont révélé que les effets indésirables observés ne différaient pas de ceux mentionnés chez les adultes au cours de cette étude et que leur fréquence n'était pas plus élevée que chez les adultes (voir également 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 :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034 F-54035 Nancy Cedex Fax : +33 3 83 32 33 44 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Fax : +352 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

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: Corticostéroïdes à action locale, code ATC: A07EA06.

Le mécanisme d'action exact du budésonide dans le traitement des affections inflammatoires de l'intestin n'est pas encore totalement élucidé. Les données issues d'études pharmacologiques et d'études cliniques contrôlées suggèrent fortement que le mode d'action de BUDENOFALK 3 mg repose essentiellement sur un effet local au niveau de l'intestin. Le budésonide est un glucocorticostéroïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. Aux doses cliniquement équivalentes à celles des glucocorticostéroïdes à action systémique, le budésonide induit une inhibition significativement plus faible de l'axe HHS et a moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires. BUDENOFALK 3 mg gélules exerce un effet dose-dépendant sur les concentrations plasmatiques de cortisol, qui est significativement plus faible à la dose recommandée de 3 x 3 mg de budésonide par jour qu'avec les doses efficaces cliniquement équivalentes de glucocorticostéroïdes systémiques.

Efficacité et sécurité cliniques

Maladie de Crohn

Essai clinique chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn

Au cours d'une étude randomisée, réalisée en double aveugle et en double placebo, chez des patients ayant une maladie de Crohn légère à modérée (score CDAI > 200 et < 400) au niveau de l'iléon terminal et/ou du côlon ascendant, l'efficacité du traitement par une dose quotidienne unique de 9 mg de budésonide (9 mg une fois par jour) a été comparée à celle du traitement par 3 mg de budésonide trois fois par jour (3 mg trois fois par jour).

Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était le pourcentage de patients en rémission (score CDAI < 150) à la semaine 8.

Au total, 471 patients ont été inclus dans l'étude (population totale pour l'analyse ou population en intention de traiter, ITT) et 439 patients faisaient partie de la population per protocole (PP). Aucune différence significative n'a été observée au niveau des caractéristiques initiales des patients des deux groupes de traitement. Au cours de l'analyse de confirmation, 71,3 % des patients étaient en rémission dans le groupe 9 mg une fois par jour et 75,1 % des patients du groupe 3 mg trois fois par jour (PP) ($p : 0,01975$) étaient en rémission, ce qui démontre la non-infériorité du schéma de 9 mg de budésonide une fois par jour, par comparaison au schéma de 3 mg de budésonide trois fois par jour.

Aucun effet indésirable grave lié au médicament n'a été signalé.

Essais cliniques chez des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn

Deux études randomisées et contrôlées ont été réalisées avec BUDENOFALK 3 mg gélules chez des patients âgés de 8 à 19 ans atteints d'une maladie de Crohn active légère à modérée (PCDAI [index pédiatrique d'activité de la maladie de Crohn] compris entre 12,5 et 40), s'accompagnant d'une inflammation de l'iléon et du côlon ou d'une inflammation isolée du côlon.

Au cours d'une étude, 33 patients au total ont été traités par 9 mg de budésonide par jour (3 mg trois fois par jour) pendant 8 semaines, puis par 6 mg de budésonide par jour durant la semaine 9 et par 3 mg de budésonide par jour durant la semaine 10, ou par prednisone (40 mg/jour pendant deux semaines, avec un arrêt progressif total du traitement par paliers de 5 mg/semaine). Une rémission a été obtenue (PCDAI ≤ 10) chez 9/19 (47,3 %) patients du groupe budésonide (tant après 4 semaines qu'après 12 semaines) et chez 8/14 (57,1 % après 4 semaines) et 7/14 (50 % après 12 semaines) patients du groupe prednisone.

Au cours de la seconde étude, réalisée chez 70 enfants atteints de la maladie de Crohn, deux schémas thérapeutiques du budésonide ont été comparés : les patients du groupe 1 ont été traités pendant 7 semaines par 9 mg/jour de budésonide (3 mg 3 fois par jour), puis par 6 mg/jour de budésonide (3 mg deux fois par jour) pendant 3 semaines. Dans le groupe 2, les patients ont été traités pendant 4 semaines par 12 mg/jour de budésonide (3 mg 3 fois par jour et 3 mg une fois par jour), puis par 9 mg/jour de budésonide (3 mg 3 fois par jour) pendant 3 semaines, puis encore par 6 mg/jour de budésonide (3 mg 2 fois par jour) pendant 3 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était la diminution moyenne du PCDAI après 7 semaines. Une diminution significative du PCDAI a été observée dans les deux groupes de traitement. La diminution était plus marquée dans le groupe 2, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative (NS). Critères d'évaluation secondaires d'efficacité : une amélioration (définie comme étant une diminution ≥ 10 points du PCDAI) a été observée chez 51,4 % des patients du groupe 1 et chez 74,3 % des patients du groupe 2 (NS) ; une rémission (PCDAI $\leq 12,5$) a été observée chez 42,9 % des patients du premier groupe et chez 65,7 % du second groupe (NS).

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 ≤ 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 ≤ 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 ≥ 3 selles/jour, dont une moyenne de ≥ 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

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

Au cours d'une étude prospective, multicentrique, randomisée et réalisée en double aveugle, 207 patients atteints d'hépatite auto-immune (HAI) sans cirrhose ont été traités pendant maximum 6 mois par des doses initiales quotidiennes de 9 mg de budésonide par jour (n=102) ou de 40 mg de prednisone par jour (posologie progressivement réduite à 10 mg/jour, n=105). En cas de rémission biochimique, la dose de budésonide était réduite à 6 mg/jour. Les patients ont également reçu 1 à 2 mg/kg/jour d'azathioprine pendant toute la durée de l'étude. Le critère d'évaluation primaire composite était la rémission biochimique complète après 6 mois (c.-à-d. taux sériques normaux d'aspartate et d'alanine aminotransférase), sans survenue d'effets indésirables préalablement définis associés aux stéroïdes. Ce critère d'évaluation primaire était atteint chez 47 % des patients du groupe budésonide et chez 18 % des patients du groupe prednisone (p<0,001).

Concernant les variables d'efficacité secondaires, après 6 mois, une rémission biologique complète est survenue chez 60 % des patients du groupe budésonide et chez 39 % des patients du groupe prednisone (p=0,001). Chez respectivement 72 % et 47% des patients des groupes budésonide et prednisone, aucun effet indésirable associé aux stéroïdes n'est survenu (p<0,001). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement au niveau de la réduction moyenne des concentrations d'IgG et de γ -globuline, ni au niveau de la diminution des pourcentages de patients présentant une augmentation des concentrations d'IgG et de γ -globuline.

Après la phase contrôlée réalisée en double aveugle, tous les patients ont reçu un traitement de suivi en ouvert pendant 6 mois supplémentaires. Au total, 176 patients ont participé à cette phase en ouvert. Ils ont reçu une dose de 6 mg/jour de budésonide en association avec 1 à 2 mg/kg/jour d'azathioprine. Les pourcentages de patients présentant une rémission biochimique et les pourcentages de patients présentant une réponse complète (statistiquement non significative) restaient toujours supérieurs dans le groupe budésonide initial (pourcentages de réponse complète de 60 % et de rémission biochimique de 68,2 % à la fin de la phase en ouvert), par comparaison au groupe prednisone initial (pourcentages de réponse complète de 49 % et de rémission biochimique de 50,6 % à la fin de la phase en ouvert).

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

La sécurité et l'efficacité du budésonide ont été évaluées chez 46 patients pédiatriques (11 garçons et 35 filles) âgés de 9 à 18 ans, qui constituaient un sous-groupe de patients issus de l'étude clinique mentionnée ci-dessus. 19 patients pédiatriques ont été traités par budésonide et 27 ont reçu la substance active témoin (prednisone) pour l'induction d'une rémission à une dose quotidienne de 9 mg de budésonide. Après 6 mois, 42 patients pédiatriques ont reçu un traitement de suivi en ouvert par budésonide pendant 6 mois supplémentaires.

Le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie comme étant la rémission biochimique, c.-à-d. une normalisation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) sans effets indésirables associés aux stéroïdes) parmi les patients \leq 18 ans était significativement plus faible que chez les patients adultes. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement. Après le traitement de suivi par budésonide pendant 6 mois supplémentaires, le pourcentage de patients pédiatriques présentant une réponse complète était toujours un peu plus faible que chez les patients adultes, mais la différence entre les groupes d'âge était beaucoup moins importante. Aucune différence significative au niveau du pourcentage de patients présentant une réponse complète n'a été observée entre les patients initialement traités par prednisone et les patients traités en continu par budésonide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

BUDENOFALK 3 mg gélules contient des granulés gastro-résistants. Grâce à l'enrobage spécifique des granulés, le temps de latence est de 2 à 3 heures. Chez des volontaires sains ainsi que chez des patients atteints de la maladie de Crohn, des concentrations plasmatiques maximales moyennes de budésonide de 1 à 2 ng/ml ont été observées environ 5 heures après l'administration orale de BUDENOFALK 3 mg gélules, à raison d'une dose unique de 3 mg administrée avant le repas. La libération maximale a lieu 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 à partir de BUDENOFALK 3 mg est comparable à celle des sujets sains ou des patients atteints de la maladie de Crohn. Chez les patients ayant une iléostomie, on a démontré qu'environ 30 à 40 % du budésonide libéré se retrouve dans la poche d'iléostomie, ce qui indique qu'une quantité importante du budésonide provenant de BUDENOFALK 3 mg sera normalement transférée dans le côlon.

L'ingestion concomitante d'aliments peut retarder de 2-3 heures à environ 4-6 heures la libération de budésonide dans l'estomac à partir des granulés, sans modification de la vitesse d'absorption.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution élevé (environ 3 l/kg). Le taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 %.

Biotransformation

Le budésonide est largement métabolisé dans le foie (environ 90 %) en métabolites présentant une faible activité glucocorticostéroïde. L'activité glucocorticostéroïde des principaux métabolites, le 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 3 à 4 heures. Chez des volontaires sains ainsi que chez des patients à jeun atteints d'affections inflammatoires de l'intestin, la biodisponibilité systémique est d'environ 9 à 13 %. La clairance du budésonide est d'environ 10 à 15 l/minutes.

Le budésonide ne s'élimine pas ou que très faiblement par voie rénale.

Populations particulières (affections hépatiques)

Un pourcentage significatif du budésonide est métabolisé dans le foie. L'exposition systémique au budésonide peut donc augmenter chez les patients ayant des troubles de la fonction hépatique liés à une diminution du métabolisme du budésonide par le CYP3A4. Cette augmentation de l'exposition varie en fonction de type et de la gravité de l'affection hépatique.

Patients pédiatriques ayant une maladie de Crohn active légère à modérée s'accompagnant de symptômes au niveau de l'iléon et du côlon

La pharmacocinétique du budésonide a été évaluée chez 12 patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn (âgés de 5 à 15 ans). Après des administrations répétées d'une dose de budésonide (3 x 3 mg de budésonide pendant une semaine), l'ASC moyenne du budésonide était d'environ 7 ng h/ml pour cet intervalle de doses, et la C_{max} était d'environ 2 ng/ml. L'élimination du budésonide administré par voie orale (3 mg, dose unique) était similaire chez les patients pédiatriques et chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicité aiguë, subchronique et chronique réalisées avec le budésonide ont révélé une atrophie du thymus et de la corticosurrénale ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes, en particulier. Ces effets étaient moins marqués ou du même ordre que ceux observés avec d'autres glucocorticostéroïdes. Comme c'est le cas avec d'autres glucocorticostéroïdes et en fonction de la dose, de la durée de l'administration et de l'affection, ces effets stéroïdiens pourraient également être pertinents pour l'être humain.

Le budésonide n'a induit aucun effet mutagène au cours d'un certain nombre de tests *in vitro* et *in vivo*.

Une légère augmentation du nombre de foyers hépatiques basophiles a été observée au cours d'études en administration chronique réalisées chez le rat avec le budésonide. Des études de carcinogénicité ont révélé une incidence accrue de néoplasmes hépatocellulaires primaires, d'astrocytomes (chez les rats mâles) et de tumeurs mammaires (rats femelles). Ces tumeurs étaient probablement secondaires à l'action spécifique des récepteurs des stéroïdes, à l'augmentation de la charge métabolique et aux

effets anaboliques sur le foie, des effets également mis en évidence pour d'autres glucocorticostéroïdes au cours d'études réalisées chez le rat, et qui constituent donc un effet de classe.

Le budésonide n'a aucun effet sur la fertilité chez le rat. Chez des animaux gravides, comme c'est le cas avec d'autres glucocorticostéroïdes, le budésonide a induit des décès fœtaux et des anomalies du développement fœtal (diminution de la taille de la portée, retard de croissance intra-utérine des fœtus et anomalies du squelette). Sur base des données obtenues chez l'animal, certains glucocorticostéroïdes induiraient une fente palatine. La pertinence de ces observations n'est pas encore établie pour l'être humain (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

Saccharose, amidon de maïs, lactose monohydraté, polyvidone, Eudragit (L, S, RS et RL), triéthylcitrate, talc, gélatine, dioxyde de titane, E127 (érythrosine), E172 (oxyde de fer).

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.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en aluminium/PVC/PVDS.
Boîtes de 20, 50 et 100 gélules gastro-résistantes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 MARCHE

Dr. Falk Pharma Benelux B.V.
Claudius Prinsenlaan 136A
NL-4818 CP Breda

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE206394

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

Date de première autorisation : 18 octobre 1999

Date de dernier renouvellement : 16 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2019

Date de dernier approbation du texte : 12/2019