

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENTOCORT 3 mg gélules à libération modifiée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 3 mg de budésonide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 294,4 mg saccharose.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération modifiée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maladie de Crohn à un stade léger à modéré au niveau de l'iléon et du côlon ascendant: traitement d'induction et traitement d'entretien chez les adultes et les enfants (à partir de 8 ans).

Colite microscopique - Induction de la rémission chez les patients adultes atteints de colite microscopique active.

Maintien de la rémission chez les patients présentant des symptômes récurrents fréquents de colite microscopique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Crohn

Adultes

- Phase active de la maladie : la dose totale journalière est de 9 mg administrée en 1 seule prise journalière le matin avant les repas, durant 8 semaines au maximum. L'effet maximal est généralement atteint dans les 2 à 4 semaines.
- Prévention des récurrences : on commencera avec 1 dose de 6 mg en une prise unique le matin avant le petit-déjeuner. La dose d'entretien est la dose la plus basse qui permette le contrôle des symptômes. Au cours d'un traitement prolongé, la dose doit être adaptée en fonction des manifestations de la maladie.
- En substitution de la prednisolone chez les patients corticodépendants : la dose recommandée est de 6 mg en prise unique le matin avant le petit-déjeuner. Au début du traitement par ENTOCORT gélules, il faut diminuer progressivement la dose de prednisolone.
- Prévention des récurrences post-opératoires chez des patients avec une activité de la maladie importante : la dose recommandée est de 6 mg en une seule prise le matin avant le petit-déjeuner. En post-opératoire, aucun avantage n'a été mis en évidence pour ENTOCORT chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn avec sténose fibreuse obstructive.

Population pédiatrique

ENFANTS de 8 ans et plus, avec un poids corporel supérieur à 25 kg

Phase active de la maladie : la dose recommandée est de 9 mg, en une seule prise quotidienne, le matin avant les repas, pendant maximum 8 semaines. L'effet maximal est généralement atteint dans les 2 à 4 semaines. Lorsque les symptômes sont contrôlés, la dose sera diminuée progressivement jusqu'à atteindre la plus petite dose efficace.

Colite microscopique active*Adultes*

La dose recommandée est 9 mg administrée en 1 seule prise journalière le matin (correspondant à 3 gélules), jusqu'à 8 semaines.

Maintien de la rémission dans la colite microscopique

La dose recommandée est de 6 mg une fois par jour le matin (équivalent à 2 gélules). Une réduction à 3 mg une fois par jour le matin (équivalent à 1 gélule) peut être tentée chez les patients asymptomatiques stables. Si les patients restent asymptomatiques en dessous de cette dose, une tentative peut être faite pour réduire davantage la dose (par exemple 1 capsule tous les deux jours) et éventuellement arrêter le traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans l'indication de colite microscopique n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Bien que l'on dispose de peu d'expérience clinique chez les personnes âgées, il n'y a pas lieu d'ajuster les doses.

Mode d'administration

Les gélules d'ENTOCORT doivent être avalées en entier avec de l'eau. Chez l'enfant et l'adulte ayant des problèmes de déglutition, il est possible d'ouvrir les gélules et d'avalier le contenu mélangé à une cuillère à café de compote de pommes. Il est important de ne pas écraser ou mâcher le contenu des gélules.

Un traitement par ENTOCORT ne doit pas être arrêté brusquement : les doses doivent être progressivement diminuées.

4.3 Contre-indications

- Infections bactériennes, fongiques ou virales (locales ou systémiques).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration de vaccins à base de virus vivants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables typiques des corticoïdes systémiques peuvent se produire. Un effet indésirable systémique potentiel est le glaucome.

La prudence s'impose en cas d'infections, de tuberculose, d'hypothyroïdie, d'hypertension, de diabète sucré, d'ostéoporose, d'ulcère peptique, de glaucome, de cataracte, quand il y a des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome et dans n'importe quelle autre circonstance où les glucocorticoïdes peuvent induire des effets indésirables.

Lors d'un changement du traitement systémique chez les patients allant d'un glucocorticostéroïde à effet systémique plus important vers ENTOCORT gélules, une suppression corticosurrénale peut se produire. Une surveillance de la fonction corticosurrénale doit donc être envisagée chez ces patients et leur dose de stéroïdes systémiques doit être réduite avec précaution.

Certains patients ne se sentent pas bien de manière non spécifique lors de la phase d'arrêt du

traitement, par exemple douleurs musculaires et articulaires. Un effet glucocorticostéroïde général insuffisant doit être suspecté si, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, maux de tête, nausée et vomissement se produisent. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose de glucocorticostéroïdes systémiques est parfois nécessaire.

Les corticoïdes peuvent réduire la réponse au stress de l'axe cortico-hypothalamo-hypophysaire. Chez les patients qui doivent être opérés ou qui sont en état de stress, on administrera un supplément de glucocorticoïdes systémiques.

Le remplacement d'un traitement par glucocorticostéroïdes systémiques avec un effet systémique plus important par ENTOCORT gélules peut parfois révéler des allergies, ex. rhinite et eczéma, qui étaient précédemment contrôlées par le médicament systémique.

Les glucocorticoïdes oraux peuvent aggraver la varicelle et la rougeole. On évitera d'exposer à la contagion des patients qui n'ont pas encore eu ces maladies, ou on prescrira des immuno-globulines de type Varicella-Zoster ou un mélange d'immuno-globulines par voie intraveineuse. En cas de développement de la varicelle, on administrera éventuellement un médicament antiviral.

Une fonction hépatique réduite peut affecter l'élimination des glucocorticostéroïdes, provoquant une diminution du taux d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Des effets indésirables systémiques peuvent survenir. La pharmacocinétique après l'ingestion orale de budésonide a été affectée par une fonction hépatique compromise, ce qui a été prouvé par une augmentation de la disponibilité systémique. La pharmacocinétique intraveineuse du budésonide était cependant similaire chez les patients cirrhotiques et chez les sujets sains.

Des études *in vivo* ont montré que l'administration orale de kétoconazole (un inhibiteur connu de l'activité CYP3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale) a causé une augmentation plusieurs fois supérieures de l'exposition systémique au budésonide oral. Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris des produits contenant du kétoconazole et 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.

Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements devrait être aussi longue que possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée (voir aussi rubrique 4.5).

Après la prise importante de jus de pamplemousse (qui inhibe l'activité CYP3A4, principalement dans la muqueuse intestinale), l'exposition systémique pour le budésonide oral a environ doublé. Comme avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, une ingestion régulière de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée en association avec l'administration de budésonide (d'autres jus tels que le jus d'orange ou le jus de pomme n'inhibe pas le CYP3A4). Voir aussi rubrique 4.5 Interactions.

Quand ENTOCORT gélules est utilisé de manière chronique en doses excessives, les effets glucocorticostéroïdes systémiques tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénale peuvent apparaître.

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.

ENTOCORT contient du saccharose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne peuvent pas prendre ce médicament.

Influence sur la croissance

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

Entocort contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le métabolisme du budésonide se fait principalement via le CYP3A4.

Les inhibiteurs de cette enzyme, par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole et les inhibiteurs de la protéase anti-VIH peuvent donc augmenter à plusieurs reprises l'exposition systémique au budésonide (voir rubrique 4.4.) En l'absence de données permettant une recommandation de dose, l'association doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être aussi espacée que possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée.

Il est peu probable que le budésonide inhibe d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, car il a une faible affinité pour cette enzyme.

Un traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine peut réduire l'exposition du budésonide et donc nécessiter une augmentation de sa dose.

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

Aux doses recommandées, la cimétidine a un effet modéré mais cliniquement non significatif. L'oméprazole est sans effet sur la pharmacocinétique du budésonide administré oralement.

Compte tenu du fait que la fonction surrénalienne peut être affaiblie, un test de stimulation à l'ACTH destiné à diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut montrer de faux résultats (valeurs basses).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses ont été exposés au budésonide inhalé) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Entocort peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Budésonide est excrétés dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de l'Entocort, aucun effet chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

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

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose journalière estimée chez le nourrisson était 0,3% de la dose maternelle quotidienne pour les deux niveaux de doses, et la concentration plasmatique moyenne chez les nourrissons a été estimée à 1/600e des concentrations observées dans le plasma

maternel, la biodisponibilité orale supposée chez le nourrisson étant totale. Les concentrations plasmatiques du budésonide chez le nourrisson relevées dans les échantillons étaient toutes inférieures à la limite de détection.

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

Ces données supportent l'utilisation continue du budésonide par administration orale ou rectale, au cours de l'allaitement.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec Entocort en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité chez l'homme et la femme

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du budésonide sur la fertilité chez l'humain. La fertilité n'a pas été impactée par l'administration de budésonide chez l'animal (voir aussi rubrique 5.3).

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

ENTOCORT n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient faibles à modérés et d'une nature non sévère.

Les effets indésirables suivants ont été signalés selon des fréquences répertoriées comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques
	Indéterminé	Réactions d'hypersensibilité comme l'angioedème
Affections endocriniennes	Fréquent	Caractéristiques cushingoïdes
	Très rare	Retard de croissance
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et sautes d'humeur, dépression
	Peu fréquent	Angoisse
	Rare	Agression
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements, hyperactivité psychomotrice

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Rare	Glaucome, cataracte y compris la cataracte sous- capsulaire, vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
	Rare	Ecchymose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles menstruels

La majorité des événements indésirables dans cette liste peuvent aussi survenir dans d'autres traitements contenant des glucocorticoïdes.

Des effets indésirables typiques des glucocorticostéroïdes systémiques (par ex. caractéristiques cushingoïdes et retard de croissance) peuvent se produire. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée de traitement, de la prise concomitante et précédente de glucocorticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Les études cliniques ont montré qu'à des doses thérapeutiques équivalentes, la fréquence des effets indésirables associés aux glucocorticostéroïdes est substantiellement réduite (de moitié environ) avec ENTOCORT gélules comparé à la prednisolone.

Population pédiatrique

Les corticostéroïdes systémiques et inhalés, y compris Entocort, peuvent entraîner une réduction du taux de croissance chez les enfants. Des études à long terme n'ont pas été menées chez des enfants traités avec des gélules ENTOCORT. Sur la base des données disponibles à partir d'études à court terme (voir rubrique 5.1), on observe généralement pour Entocort un profil de sécurité chez les patients pédiatriques cohérent avec le profil de sécurité chez les adultes.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les mentions de toxicité aiguë ou de décès consécutifs à la prise d'une dose excessive de glucocorticostéroïdes sont rares. Un surdosage aigu par gélules d'ENTOCORT, même à des doses excessives, ne devrait donc pas poser de problème clinique. En cas de surdosage aigu, on ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement consiste à réaliser immédiatement un lavage gastrique ou à faire immédiatement vomir le patient, puis à mettre en œuvre des mesures de soutien et un traitement symptomatique.

L'usage chronique de doses excessives de glucocorticoïdes peut induire des effets systémiques tels que l'hypercorticisme et des signes de suppression surrénalienne. Si ces phénomènes se manifestaient avec l'ENTOCORT, le traitement serait interrompu tout en tenant compte de la procédure à suivre pour interrompre un traitement oral prolongé par stéroïdes systémiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïdes destinés à un usage local

Code ATC : A07E A06

Effet anti-inflammatoire local

On n'a pas encore complètement élucidé le mécanisme exact de l'action des glucocorticoïdes dans le traitement de la maladie de Crohn. Sans doute faut-il évoquer le rôle primordial de l'activité anti-inflammatoire du budésonide qui résulte de l'effet inhibiteur sur la libération du médiateur de l'inflammation et sur la réponse immunologique cellulaire. La puissance intrinsèque du budésonide, mesurée en terme d'affinité pour le récepteur glucocorticoïdique est d'environ 15 fois supérieure à celle de la prednisolone.

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Au cours d'études de pharmacologie clinique et au cours d'études cliniques contrôlées, on a mis en évidence une activité topique des gélules d'ENTOCORT.

Cette thèse est étayée par une influence significativement réduite sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sur les marqueurs inflammatoires pour une efficacité égale par rapport à la prednisolone. Aux doses recommandées, les gélules développent significativement moins d'effet sur les taux plasmatiques matinaux de cortisol, et sur les taux plasmatiques et urinaires journaliers.

Les tests à l'ACTH ont révélé une réduction significative de l'effet du budésonide sur la fonction surrénalienne comparativement à la prednisolone. L'exposition systémique et la suppression du cortisol sont légèrement plus importantes chez l'enfant souffrant d'une maladie de Crohn que chez l'adulte souffrant d'une maladie de Crohn.

Densité minérale osseuse

Une étude mesurant l'effet de gélules ENTOCORT ou de prednisolone sur la densité minérale osseuse pendant deux ans montre qu'un traitement par ENTOCORT gélules entraîne, chez des patients sans corticoïdes, une perte osseuse significativement moins importante qu'un traitement par la prednisolone. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez des enfants traités par ENTOCORT gélules.

Population pédiatrique

Fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Aux doses recommandées, ENTOCORT gélules provoque un effet significativement moins important que la prednisolone (20-40 mg/jour), sur le cortisol plasmatique le matin, sur le cortisol plasmatique sur 24 heures (ASC 0-24 h) et sur le cortisol urinaire sur 24 heures. De plus, des mesures de l'ACTH ont montré qu'ENTOCORT gélules, par rapport à la prednisolone, a significativement moins d'impact sur la fonction surrénalienne. Des enfants atteints de la maladie de Crohn ont une exposition systémique légèrement supérieure et une diminution du cortisol légèrement plus importante que les adultes atteints de la maladie de Crohn.

Des études à long terme n'ont pas été réalisées chez les enfants traités avec ENTOCORT gélules. Dans

une étude évaluant l'effet d'ENTOCORT gélules sur la diminution de la sécrétion du cortisol chez 8 enfants (entre 9-14 ans) et 6 adultes, l'administration orale de 9 mg d'ENTOCORT gélules pendant 7 jours a induit une diminution moyenne du cortisol (\pm écart-type) de 64% (\pm 18%) chez les enfants et 50% (\pm 27%) chez les adultes par rapport aux valeurs de départ. Aucun résultat pertinent cliniquement, en termes de sécurité d'emploi, n'a été signalé. (Étude 08-3044).

Une étude réalisée chez des enfants ayant une maladie de Crohn légère à modérée (CDAI \geq 200) a comparé l'activité d'ENTOCORT gélules à la dose de 9 mg une fois par jour avec celle de la prednisolone, administrée à des doses décroissantes, à partir de 1 mg/kg. 22 patients ont été traités avec ENTOCORT gélules et 26 patients ont été traités avec le médicament de référence, la prednisolone. Après 8 semaines de traitement, 70,8% des patients traités avec la prednisolone ont atteint le critère (CDAI \leq 150), comparativement à 54,5% des sujets traités par ENTOCORT, la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,13$). Dans le cadre de l'étude, des événements indésirables ont été observés chez 96% des patients traités avec la prednisolone et 91% des patients traités par ENTOCORT. La nature de ces événements indésirables était similaire dans les deux bras de l'étude, mais l'incidence des effets indésirables reliés aux glucocorticoïdes (comme l'acné et le faciès lunaire) était plus faible chez les patients traités par ENTOCORT. (Étude SD-008-3037)

L'Étude D9422C0001 était une étude en ouvert, non contrôlée, visant à évaluer Entocort chez 108 patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans) atteints d'une maladie de Crohn légère à modérée au niveau de l'iléon et / ou du côlon ascendant.

La durée médiane d'exposition au traitement d'Entocort était de 58 jours (intervalles : 5 jours à 90 jours). Les patients ont reçu une dose d'Entocort par voie orale une fois par jour en fonction de la masse corporelle. Les patients ayant un poids corporel \leq 25 kg ont reçu 6 mg une fois par jour pendant 8 semaines ; les patients pesant $>$ 25 kg ont reçu 9 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Pendant les 8 semaines de traitement, on a observé une réduction de la moyenne (\pm écart type) du score CDAI de 19,1 (\pm 10,1) à 9,1 (\pm 8,5), ce qui indique une amélioration de l'activité de la maladie ; avec une amélioration de la moyenne (\pm écart type) du score IMPACT 3 de 132,1 (\pm 18,8) à 140,9 (\pm 16,9). Des effets secondaires ont été observés avec une fréquence et une gravité similaire à ceux observés chez les adultes, et ces effets étaient principalement liés à la maladie de Crohn, à la puberté et aux possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.

L'Étude D9422C00002 était une étude en ouverte, non-comparative visant à évaluer Entocort 6mg une fois par jour comme traitement d'entretien chez 50 patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans) avec un diagnostic de maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et / ou du côlon ascendant et qui étaient en rémission clinique (CDAI \leq 10). Le traitement consistait en une phase d'entretien de 12 semaines de 6 mg une fois par jour et une phase de réduction à 3 mg une fois par jour durant 2 semaines. La durée médiane d'exposition au traitement par Entocort était de 98,5 jours (intervalles : 11 jours à 135 jours). La plupart des patients sont restés en rémission clinique, car il n'y avait pas de changements majeurs dans le score composite moyen CDAI ou dans le score IMPACT 3. La moyenne (\pm écart type) du CDAI était de 4,85 (\pm 3,62) à l'initiation du traitement et 6,89 (\pm 8,08) après 12 semaines de traitement d'entretien avec Entocort 6 mg par jour. Aux mêmes moments, le score IMPACT3 moyen était de 145,62 (\pm 12,43) et 146,98 (\pm 15,48), respectivement. Des effets secondaires ont été observés à des fréquences et des gravités similaires à celles observées chez les adultes, et étaient principalement liées à la maladie de Crohn, la puberté et les possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le volume de distribution du budésonide s'élève à environ 3 l/kg, sa clairance systémique est élevée (environ 1,2 l/min).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 85-90 %.

Après ingestion orale d'une dose de poudre micronisée, l'absorption est rapide et semble complète. Le budésonide subit une biotransformation extensive au niveau du foie et les métabolites ainsi formés ont une faible activité glucocorticoïdique: le bêta-hydroxybudésonide et la 16-alpha-hydroxyprednisolone développent une activité équivalant à moins de 1 % de celle du budésonide.

L'ingestion d'une prise orale de 9 mg d'ENTOCORT gélules immédiatement avant le petit-déjeuner

induit une concentration plasmatique maximale d'environ 5-10 nmoles/l après 3-5 h.

La biodisponibilité chez des sujets en bonne santé avoisine les 10 % comme pour la prise orale de poudre micronisée, ce qui suggère une complète absorption d'ENTOCORT. Chez des patients souffrant de la maladie de Crohn, la biodisponibilité atteint 20 % après ingestion orale d'une seule dose d'ENTOCORT.

Après répétition de la dose pendant 8 semaines, les valeurs se rapprochent de celles observées chez des sujets d'expérience sains. Une majeure partie du principe actif est absorbée au niveau de l'iléon et du colon ascendant. La vitesse d'élimination du budésonide, administré sous forme d'ENTOCORT gélules, est limitée par son absorption. La demi-vie terminale est de l'ordre de 4 h.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données précliniques provenant d'études conventionnelles de toxicité à administrations répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont identifié aucun risque de toxicité particulier pour l'homme. Les glucocorticoïdes, y compris le budésonide, ont des effets tératogènes chez l'animal (ex.: fente labiale et anomalies du squelette). On ignore actuellement l'importance de ces effets du budésonide oral mais on ne s'attend pas à ce que des effets de ce type surviennent chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Le budésonide n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule : Ethylcellulose – Acétyltributyl citrate – Acide méthacrylique copolymérisé de type C – Citrate de triéthyl – Antifoam M – Polysorbate 80 – Talc – Saccharose - Amidon de maïs.

Gélule : Oxyde de fer noir (E172) – Oxyde de fer rouge (E172) – Oxyde de fer jaune (E172) – Gélatine – Dioxyde de titane (E171) – Dioxyde de silicium colloïdal – Laurylsulfate de sodium – Huile (destiné à l'alimentation).

Encre à imprimer: Hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, gomme laque.

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 concernant la température. Il faut bien refermer le flacon après chaque usage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ENTOCORT 3 mg est présenté sous forme de gélules à libération modifiée (forme orale), et est conditionné dans des flacons en HDPE (avec produit dessiccant) contenant 30 et 100 gélules. Les gélules contiennent des granules gastro-résistants.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden Baden
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE227823
LU: 2011071196
0719448: Entocort 3 mg, 30 gélules
0227991: Entocort 3 mg, 100 gélules

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

Date de première autorisation : 15/07/1996
Date de dernier renouvellement : 14/01/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2024