

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jorveza 1 mg, comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 1 mg de budésonide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé orodispersible contient 26 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Comprimé orodispersible blanc, rond, biplan, de 7,1 mm de diamètre et 2,2 mm d'épaisseur.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jorveza est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OE) chez les adultes (âgés de plus de 18 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être instauré par un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Posologie

La dose journalière recommandée est de 2 mg de budésonide, soit un comprimé de 1 mg le matin et un le soir.

Le traitement dure généralement 6 semaines. Pour les patients qui ne répondent pas convenablement au cours des 6 semaines, la durée du traitement peut être prolongée jusqu'à 12 semaines.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale. Le budésonide n'étant pas excrété par les reins, les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée peuvent être traités, avec précaution, aux mêmes doses que les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale. L'utilisation de Jorveza n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Lorsque les patients atteints d'insuffisance hépatique ont été traités par d'autres produits contenant du budésonide, les taux de budésonide ont été accrus. Cependant, aucune étude systématique n'a été réalisée pour évaluer les différents niveaux d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ne doivent pas être traités (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jorveza chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé orodispersible doit être pris après un repas.

Il doit être placé sur le bout de la langue et légèrement pressé contre le palais où il se dissoudra. Cela prendra en règle générale environ deux minutes. La substance dissoute doit être avalée avec la salive petit à petit, pendant que le comprimé orodispersible se désagrège. Le comprimé orodispersible ne doit pas être pris avec un liquide ou de la nourriture.

Il faut ensuite attendre au moins 30 minutes avant de manger ou boire, ou se laver les dents. De la même façon, les solutions buvables, pulvérisations ou comprimés à mâcher doivent être pris au moins 30 minutes avant ou après l'administration de Jorveza.

Le comprimé orodispersible ne doit être ni mâché ni avalé avant d'avoir été dissous. Ces mesures permettent d'assurer une exposition optimale de la muqueuse œsophagienne à la substance active.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

La suppression de la réponse inflammatoire et de la fonction immune augmente la susceptibilité aux infections et leur sévérité. Les symptômes des infections peuvent être atypiques ou masqués.

Lors des études cliniques réalisées avec Jorveza, des infections buccales, oropharyngées et œsophagiennes à *Candida* ont été observées avec une fréquence élevée (voir rubrique 4.8).

En cas de besoin, les candidoses symptomatiques de la bouche et de la gorge peuvent être traitées par un antifongique local ou systémique tout en poursuivant le traitement par Jorveza.

La varicelle, le zona et la rougeole peuvent s'aggraver chez les patients traités par des glucocorticoïdes. Le statut vaccinal des patients n'ayant pas contracté ces maladies auparavant doit être contrôlé et une prudence particulière est requise afin d'éviter toute exposition.

Vaccins

L'administration concomitante de vaccins vivants et de glucocorticoïdes doit être évitée car la réponse immunitaire aux vaccins risque d'être réduite. La réponse anticorps aux autres vaccins pourrait aussi être diminuée.

Populations particulières

Les patients atteints de tuberculose, d'hypertension, de diabète sucré, d'ostéoporose, d'ulcère gastroduodéal, de glaucome ou de cataracte, et chez les patients qui présentent des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome, peuvent être plus à risque de survenue d'effets indésirables systémiques glucocorticoïdes (voir ci-dessous ainsi que rubrique 4.8), c'est pourquoi ces patients devront être surveillés afin de déceler la présence éventuelle de tels effets.

Lorsque la fonction hépatique est altérée, l'élimination du budésonide peut être diminuée, conduisant à une exposition systémique plus importante. Le risque de survenue d'effets indésirables (effets systémiques des glucocorticoïdes) sera accru. En l'absence de donnée systématique disponible, les patients présentant une insuffisance hépatique ne doivent pas être traités.

Effets systémiques des glucocorticoïdes

Des effets systémiques des glucocorticoïdes (par exemple, syndrome de Cushing, insuffisance surrénalienne, retard de croissance, cataracte, glaucome, diminution de la densité minérale osseuse et divers troubles psychiatriques) peuvent apparaître (voir également la rubrique 4.8). Ces effets indésirables dépendent de la durée du traitement, des traitements concomitants et antérieurs par glucocorticoïdes et de la sensibilité individuelle du patient.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, une consultation ophtalmologique doit être envisagée pour en rechercher les causes possibles, notamment une cataracte, un glaucome ou une pathologie plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, qui ont été décrits après l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Autres

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

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

Interférence avec les tests sérologiques

La fonction surrénale pouvant être supprimée durant le traitement par budésonide ; les résultats un test de stimulation à l'ACTH pour le diagnostic d'une insuffisance surrénale pourrait être faussé (valeurs basses).

Ce médicament contient 52 mg de sodium par dose quotidienne, ce qui équivaut à 2,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que kétoconazole, ritonavir, itraconazole, lclarithromycine, cobicistat et le jus de pamplemousse, pourrait entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du budésonide et devrait augmenter le risque d'effets secondaires systémiques. Par conséquent, leur utilisation concomitante 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 200 mg de kétoconazole une fois par jour par voie orale augmente d'environ six fois les concentrations plasmatiques du budésonide (3 mg en dose unique). Lorsque le kétoconazole est administré environ 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide augmentent d'un facteur 3 environ.

Œstrogènes et contraceptifs oraux

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. Ce type d'effet n'a pas été observé lors de la prise concomitante de budésonide et d'associations de contraceptifs oraux à faible dose.

Glycosides cardiaques

L'action du glycoside peut être renforcée en cas de carence en potassium, laquelle est connue pour être un effet indésirable potentiel des glucocorticoïdes.

Salidiurétiques

L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes peut conduire à une augmentation de l'excrétion du potassium et une hypokaliémie aggravée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de ce médicament pendant la grossesse est à éviter, sauf en cas de nécessité absolue d'administrer un traitement par Jorveza. Peu de données sont disponibles sur l'issue des grossesses après une administration orale de budésonide chez la femme. Même si les données concernant l'utilisation du budésonide inhalé au cours d'un grand nombre de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables, la concentration plasmatique maximale de budésonide devrait être plus élevée lors du traitement par Jorveza par rapport au budésonide inhalé. Chez l'animal gravide, le budésonide, comme d'autres glucocorticoïdes, est à l'origine d'anomalies du développement fœtal (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces résultats n'a pas été confirmée chez l'Homme.

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 orale de Jorveza aux doses thérapeutiques indiquées. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le 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 effectuées chez l'animal, 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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les infections fongiques de la bouche, du pharynx et de l'œsophage ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques menées avec Jorveza. Au cours de l'étude clinique BUL-1/EEA, on a suspecté des infections fongiques associées à des symptômes cliniques, d'intensité légère dans tous les cas – à l'exception d'un patient chez lequel une intensité modérée a été rapportée – chez 10 patients sur 87 (11,5 %) exposés à Jorveza (phase d'extension en double aveugle et en ouvert). Au total, les infections (y compris celles diagnostiquées par endoscopie et histologie en l'absence de symptômes) ont été au nombre de 33 et se sont produites chez 27 patients sur 87 (31 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques menées avec Jorveza sont répertoriés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Candidose œsophagienne	Candidose buccale et/ou oropharyngée
Affections du système nerveux		Céphalées
Affections vasculaires		Hypertension
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes, reflux gastro-œsophagien, œdème labial, nausées, paresthésie buccale

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue
Investigations		Diminution du cortisol sanguin

Les effets indésirables suivants, connus pour être associés à la classe thérapeutique (corticoïdes, budésonide), pourraient également survenir avec Jorveza (fréquence indéterminée).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Augmentation du risque d'infection
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, suppression surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	Dépression, irritabilité, euphorie, hyperactivité psychomotrice, anxiété, agressivité
Affections du système nerveux	Hypertension intracrânienne idiopathique, dont œdème papillaire chez l'adolescent
Affections oculaires	Glaucome, cataracte (dont cataracte sous-capsulaire), vision floue, chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) (voir également rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Augmentation du risque de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage après traitement prolongé)
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, ulcère duodéal ou gastrique, pancréatite, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème allergique, pétéchies, retard de cicatrisation, dermatite de contact, ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse et contractions musculaires, ostéoporose, ostéonécrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise

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 - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de courte durée, aucun traitement médical n'est requis en urgence. Il n'existe aucun antidote spécifique. La prise en charge consistera ensuite en un traitement symptomatique et des mesures de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux, corticoïdes à usage local, Code ATC : A07EA06.

Mécanisme d'action

Le budésonide est un glucocorticoïde non halogéné qui agit principalement en tant qu'anti-inflammatoire en se fixant aux récepteurs des glucocorticoïdes. Dans le cadre du traitement de l'OE avec Jorveza, le budésonide inhibe la sécrétion, stimulée par les antigènes, de nombreuses molécules de signalisation pro-inflammatoire, telles que la lymphopoïétine stromale thymique, l'interleukine 13 et l'éotaxine 3, dans l'épithélium œsophagien, entraînant une réduction significative des infiltrats inflammatoires d'éosinophiles dans l'œsophage.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée contre placebo et menée en double aveugle ayant inclus 88 patients adultes avec une OE active (rapport de randomisation de 2:1), l'administration deux fois par jour pendant 6 semaines de 1 mg de budésonide sous la forme d'un comprimé orodispersible a entraîné une rémission clinico-pathologique (définie à la fois par un maximum d'éosinophiles < 16/mm² sous un champ à fort grossissement dans les biopsies œsophagiennes et par l'absence de symptômes de dysphagie ou de douleur à la déglutition, ou bien seulement des symptômes limités) chez 34 des 59 patients ayant reçu le budésonide (57,6 %) contre 0 patient/29 (0 %) du groupe placebo. L'étude d'extension en ouvert du traitement par 1 mg de budésonide sous la forme d'un comprimé orodispersible deux fois par jour pendant 6 semaines supplémentaires chez les patients n'ayant pas présenté de rémission durant la phase en double aveugle a permis d'augmenter le taux de patients en rémission clinico-pathologique jusqu'à 84,7 %. Pour les informations concernant les effets indésirables observés, voir rubrique 4.8.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration de Jorveza, le budésonide est rapidement absorbé. Les données pharmacocinétiques obtenues après administration de doses uniques de 1 mg de budésonide chez des sujets sains à jeun montrent un temps de latence médian de 0,17 heure (intervalle : 0,00 heure - 0,33 heure) et un temps médian pour obtenir la concentration plasmatique maximale de 1,00 heure (intervalle : 0,50 heure - 2 heures). La concentration plasmatique maximale moyenne (\pm écart type) était de $0,44 \pm 0,31$ ng/mL et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC_{0-12}) était de $1,44 \pm 0,31$ h*ng/mL.

Des données pharmacocinétiques obtenues après l'administration d'une dose unique chez des patients atteints d'OE à jeun sont disponibles pour le budésonide à 4 mg : le temps de latence médian était de 0,00 heure (intervalle : 0,00 – 0,17), le temps médian pour obtenir la concentration plasmatique maximale était de 1,00 heure (intervalle : 0,67 – 2,00 heures) ; la concentration plasmatique maximale était de $2,56 \pm 1,36$ ng/mL et l' ASC_{0-12} de $8,96 \pm 4,21$ h*ng/mL.

Les patients ont présenté une augmentation de 35 % des concentrations plasmatiques maximales et une augmentation de 60 % de l' ASC_{0-12} par comparaison avec les sujets sains.

Distribution

Le volume de distribution après administration de 1 mg de budésonide chez les sujets sains était de $35,52 \pm 14,94$ L/kg et il était de $42,46 \pm 23,90$ L/kg après administration de 4 mg de budésonide chez les patients atteints d'OE. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85-90 %.

Biotransformation

Le métabolisme du budésonide est diminué chez les patients atteints d'OE par rapport aux sujets sains, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide.

Le budésonide est fortement métabolisé par le CYP3A4 dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie sous forme de métabolites dont l'activité glucocorticoïde est faible. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone, représente moins de 1 % de celle du budésonide. Le CYP3A5 n'intervient pas de façon significative dans le métabolisme du budésonide.

Élimination

La demi-vie d'élimination médiane est de 2 à 3 heures chez les sujets sains (recevant 1 mg de budésonide) et de 4 à 5 heures chez les patients atteints d'OE (recevant 4 mg de budésonide). La clairance du budésonide est d'environ 13 à 15 L/h/kg chez les sujets sains et de $6,54 \pm 4,4$ L/h/kg chez les patients atteints d'OE. Le budésonide n'est pas éliminé par voie rénale, ou uniquement en quantités insignifiantes. Il n'a pas été détecté de budésonide dans les urines, uniquement des métabolites du budésonide.

Insuffisance hépatique

Une proportion notable du budésonide est métabolisée dans le foie par le CYP3A4. L'exposition systémique au budésonide augmente considérablement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Aucune étude n'a été réalisée avec Jorveza chez les patients présentant une insuffisance 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 particulièrement des lymphocytes.

Le budésonide n'a pas eu 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 (chez les rats femelles). Ces tumeurs sont probablement dues à l'action sur les récepteurs stéroïdiens spécifiques, à l'augmentation de la charge métabolique et aux effets anaboliques au niveau hépatique. Ces effets sont également connus avec d'autres glucocorticoïdes lors d'études menées sur le rat, et représentent donc un effet de classe chez cette espèce.

Le budésonide n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat. 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 clinique de ces observations n'a pas été établie chez l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate acide de sodium
Docusate sodique
Macrogol 6000
Stéarate de magnésium
Mannitol
Citrate monosodique anhydre
Povidone K25
Bicarbonate de sodium
Sucralose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Aluminium/Aluminium.

Présentations : 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés orodispersibles. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Allemagne
Tél. : +49 (0)761 1514-0
Fax : +49 (0)761 1514-321
E-mail : zentrale@drfalkpharma.de

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

EU/1/17/1254/001
EU/1/17/1254/002
EU/1/17/1254/003
EU/1/17/1254/004
EU/1/17/1254/005

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.