

MONOGRAPHIE

PrENTOCORT®

(budésonide)

Capsules à 3 mg à libération iléale progressive

Glucocorticostéroïde pour le traitement de
la maladie de Crohn touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Date de révision :
2 mars 2009

www.astrazeneca.ca

Numéro de contrôle : 126792

ENTOCORT® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr ENTOCORT®

(budésonide)

Capsules à 3 mg à libération iléale progressive

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticostéroïde pour le traitement
de la maladie de Crohn touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ingrédient actif d'ENTOCORT en capsules, le budésonide, est un puissant glucocorticostéroïde de synthèse non halogéné, doté d'une forte activité locale et d'une faible activité générale.

Le mode d'action précis des glucocorticostéroïdes dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas encore été élucidé. Toutefois, certains effets anti-inflammatoires, comme l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires et l'inhibition des réponses cellulaires immunitaires, jouent probablement un rôle important.

Des données tirées d'études sur la pharmacologie clinique et d'essais cliniques contrôlés indiquent que l'activité d'ENTOCORT en capsules est locale, du moins en partie. Le budésonide est biotransformé dans une large mesure (environ 90 %) dans le foie en métabolites dotés d'une faible activité glucocorticostéroïde. L'activité glucocorticostéroïde de ses principaux métabolites, le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone, équivaut à moins de 1 % de celle du budésonide. Le budésonide est métabolisé principalement par l'isozyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

Le rapport favorable entre son activité anti-inflammatoire locale et son activité générale est dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, à l'efficacité du métabolisme de premier passage dans le foie et à sa courte demi-vie. Un glucocorticostéroïde comportant un tel profil est d'une importance particulière pour le traitement local des maladies inflammatoires intestinales comme la maladie de Crohn. En ce qui a trait à l'utilisation de glucocorticostéroïdes

pour le traitement de cette maladie, il est essentiel d'obtenir une forte activité anti-inflammatoire locale au niveau de la paroi intestinale avec le moins d'effets secondaires généraux possibles, par exemple sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ENTOCORT (budésone) en capsules est indiqué pour :

- le traitement de la maladie de Crohn active d'intensité légère ou modérée touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant;
- le maintien de la rémission clinique pendant une période allant jusqu'à 3 mois chez les patients atteints de la maladie de Crohn d'intensité légère ou modérée touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

CONTRE-INDICATIONS

ENTOCORT (budésone) en capsules est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Infections fongiques, bactériennes ou virales locales ou générales.
- Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients.
- Tuberculose évolutive.

MISES EN GARDE

Les glucocorticostéroïdes peuvent atténuer la réponse de l'axe HHS au stress. Dans les cas où des patients doivent subir une intervention chirurgicale ou sont exposés à une autre source de stress, on recommande un traitement complémentaire avec un glucocorticostéroïde classique.

Il faut faire preuve de prudence chez les patients passant d'un traitement avec des stéroïdes classiques à action générale à un traitement avec ENTOCORT (budésone) en capsules, car des troubles au niveau de l'axe HHS pourraient survenir chez ces patients.

PRÉCAUTIONS

Les glucocorticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections surviennent en cours de traitement. On a observé une diminution de la résistance aux infections localisées pendant une glucocorticothérapie. Des infections virales comme la varicelle et la rougeole peuvent être plus graves ou même mortelles chez des patients traités avec des glucocorticostéroïdes immunosuppresseurs. Les adultes qui n'ont jamais contracté ces maladies doivent prendre grand soin d'éviter l'exposition à ces virus. Advenant l'exposition, il pourra être nécessaire d'entreprendre un traitement par immunoglobulines de varicelle-zona (VZIG) ou par l'injection intraveineuse d'un pool d'immunoglobulines (IVIG), au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on pourra envisager un traitement antiviral.

Même si la baisse du cortisol plasmatique causée par le traitement avec ENTOCORT (budésonide) en capsules est nettement inférieure comparativement aux glucocorticostéroïdes classiques, les données relatives au traitement en présence des états suivants sont limitées; c'est pourquoi nous recommandons une grande prudence dans ces cas : ulcère gastro-duodéal actif, ostéoporose, glomérulonéphrite aiguë, myasthénie grave, affections exanthémateuses, diverticulite, thrombophlébite, troubles psychiques, diabète (ou antécédents familiaux de diabète), cataractes et glaucome (ou antécédents familiaux de glaucome) qui peuvent causer une élévation de la pression intra-oculaire, hypertension, hyperthyroïdie, coronaropathie aiguë, réserve cardiaque limitée et grossesse. Dans de tels cas, il faut évaluer les risques du traitement avec un glucocorticostéroïde par voie orale par rapport à ses avantages.

Aux doses thérapeutiques recommandées de budésonide, le rapport risque/avantage semble faible pour les effets généraux à long terme. Cependant, comme avec tout autre glucocorticostéroïde, il faut surveiller attentivement l'apparition d'effets indésirables généraux chez les patients traités. Au cours d'un traitement prolongé, on doit vérifier régulièrement la fonction surrénalienne et le bilan hématologique.

Une prudence particulière s'impose chez les patients qui passent d'un traitement avec des glucocorticostéroïdes à action générale dont l'effet général est plus important à un traitement avec ENTOCORT en capsules. Quand on utilise ENTOCORT pour remplacer la prednisolone chez les patients stéroïdo-dépendants, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 6 mg. Quand on institue un traitement avec ENTOCORT en capsules, on doit diminuer graduellement la dose de prednisolone, car une inhibition de la fonction surrénalienne peut survenir chez de tels patients. Par conséquent, il faut envisager la surveillance de la fonction surrénalienne chez ces patients. Certains patients ressentent des malaises généraux imprécis pendant la phase de sevrage, p. ex. douleurs musculaires et articulaires. Parfois, cela peut aussi révéler l'existence d'allergies comme la rhinite et l'eczéma qui étaient maîtrisées auparavant par le médicament à action générale. Dans de rares cas, il faut soupçonner un effet glucocorticostéroïde général insuffisant en présence de symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose de glucocorticostéroïdes à action générale peut parfois être nécessaire.

On demandera aux patients d'informer tout nouveau médecin de l'emploi antérieur de glucocorticostéroïdes.

Il faut user de prudence dans l'emploi de glucocorticostéroïdes chez les patients qui présentent un risque de perforation intestinale, d'obstruction, d'abcès ou d'autres infections pyogènes et de nouvelles anastomoses intestinales. Un traitement aux glucocorticostéroïdes peut entraîner l'aggravation du diabète sucré ou une stimulation des manifestations de diabète sucré latent.

L'activité générale du budésonide peut s'accroître chez les patients atteints de cirrhose du foie, puisque cet état peut nuire au métabolisme du budésonide. De plus, comme avec les autres glucocorticostéroïdes, les effets du budésonide peuvent être potentialisés par l'hypothyroïdie. Une diminution de la fonction hépatique peut nuire à l'élimination des corticostéroïdes. La pharmacocinétique du budésonide par voie intraveineuse est toutefois semblable chez les patients cirrhotiques et les sujets en santé. La pharmacocinétique du budésonide après ingestion orale a

été modifiée en présence d'insuffisance hépatique, tel que démontré par la hausse de la disponibilité générale.

Des études *in vivo* chez des sujets masculins ont montré que lors de l'administration concomitante de kétoconazole et de budésonide par voie orale, le kétoconazole (inhibiteur connu de l'activité du CYP 3A dans le foie et la muqueuse intestinale, voir Interactions – Kétoconazole) a fait augmenter de 4 à 7 fois l'exposition générale au budésonide. Quand un traitement concomitant avec le budésonide et le kétoconazole (et possiblement d'autres azoles comme le fluconazole, l'itraconazole ou le miconazole) est indiqué, il faut envisager la réduction de la dose de budésonide si des effets secondaires caractéristiques des glucocorticostéroïdes à action générale se produisent.

Après la prise d'une grande quantité de jus de pamplemousse (observée chez des sujets masculins ayant bu 600 mL par jour de jus de pamplemousse concentré pendant 4 jours), l'exposition générale au budésonide administré par voie orale a augmenté du double environ. Le jus de pamplemousse inhibe l'activité du CYP 3A, particulièrement dans la muqueuse intestinale. Comme pour d'autres médicaments métabolisés principalement par le CYP 3A, il faut éviter l'ingestion régulière de pamplemousse ou de jus de pamplemousse quand on est traité avec du budésonide (les autres jus comme le jus d'orange ou de pomme n'inhibent pas le CYP 3A). Voir Interactions – Jus de pamplemousse.

Un traitement aux glucocorticostéroïdes peut provoquer une hyperacidité menant à la formation d'un ulcère gastro-duodéal.

En présence d'hypoprothrombinémie, on doit faire preuve de prudence dans l'utilisation de glucocorticostéroïdes en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique.

Grossesse

On doit éviter d'administrer ENTOCORT en capsules aux femmes enceintes à moins de raisons majeures. Dans des études expérimentales sur des animaux, on a observé que le budésonide traversait la barrière placentaire. Le budésonide, comme d'autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs. De fortes doses de budésonide administrées par voie sous-cutanée ont produit des malformations, surtout de nature squelettique, chez les fœtus de lapins, de rats et de souris. On ne sait pas encore si ces résultats s'appliquent aux humains. En l'absence d'études plus poussées chez l'humain, on ne doit utiliser le budésonide pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus. Il faudra surveiller attentivement tout signe d'hypoadrénalisme chez les enfants nés de mères qui ont reçu des doses considérables de glucocorticostéroïdes pendant leur grossesse.

Allaitement

Le budésonide passe dans le lait humain. Toutefois, selon des données obtenues à l'emploi du budésonide par inhalation, l'exposition du nourrisson devrait être faible aux doses thérapeutiques d'ENTOCORT. Avant de prescrire ENTOCORT en capsules aux mères qui allaitent, on doit évaluer les avantages escomptés par rapport aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ENTOCORT en capsules chez les enfants n'ont pas encore été établies; par conséquent, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses

Jusqu'à présent, on n'a pas observé d'interactions entre le budésonide et les autres médicaments utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

On a rapporté la hausse des concentrations plasmatiques et des effets des corticostéroïdes chez les femmes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs oraux. Toutefois, un contraceptif oral contenant une association œstroprogestative à faible dose (éthinyloestradiol/désogestrel : 30 µg/150 µg), qui avait plus que doublé les concentrations plasmatiques de la prednisolone orale, n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques du budésonide par voie orale.

Le budésonide est métabolisé principalement par l'isozyme CYP 3A4 du cytochrome P450. L'inhibition de cette enzyme par le kétoconazole (et possiblement d'autres dérivés azolés comme le fluconazole, l'itraconazole ou le miconazole), la cyclosporine, la troléandomycine, l'érythromycine ou le jus de pamplemousse peut donc accroître l'exposition générale au budésonide.

Cimétidine

On a étudié chez des sujets sains la cinétique du budésonide avec et sans administration concomitante de cimétidine à raison de 1000 mg par jour. Après une dose de 4 mg par voie orale, les valeurs de C_{max} (nmol/L) et de disponibilité générale (%) du budésonide sans et avec administration concomitante de cimétidine (3,3 contre 5,1 nmol/L et 10 contre 12 %, respectivement) indiquaient un léger effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique du budésonide, causé par la cimétidine. Ce phénomène devrait avoir peu d'importance clinique.

Kétoconazole

Le kétoconazole, un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A, principale enzyme métabolique des corticostéroïdes, augmente les concentrations plasmatiques du budésonide administré par voie orale.

Oméprazole

Aux doses recommandées, l'oméprazole n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du budésonide par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des manifestations indésirables rapportées par les patients et les volontaires sains qui ont reçu ENTOCORT (budésonide) en capsules dans le cadre d'essais cliniques étaient légères ou modérées et ont été classées comme non sérieuses. Dans des essais cliniques contrôlés, 577 patients atteints de la maladie de Crohn ont été traités avec ENTOCORT en capsules en vue d'obtenir et de maintenir la rémission.

Parmi les manifestations indésirables observées au cours du traitement avec ENTOCORT en capsules dans le but d'obtenir la rémission (n = 399), on compte la dyspepsie (9 %), les crampes musculaires (4 %), les palpitations (2 %), une vision trouble (3 %), des réactions cutanées y compris les éruptions et l'urticaire (6 %) et des troubles menstruels (2 %).

Un profil semblable de manifestations indésirables a été observé dans 3 études à long terme (jusqu'à 12 mois) menées auprès de patients ayant reçu ENTOCORT en capsules pour maintenir la rémission (n = 178). La nature et la fréquence des manifestations indésirables étaient généralement égales ou inférieures à celles observées pendant le traitement visant à obtenir la rémission.

Parmi les autres effets secondaires rapportés, on compte l'hypokaliémie, les tremblements et les changements comportementaux tels que la nervosité, l'insomnie et les sautes d'humeur.

Des effets secondaires typiques d'un traitement aux glucocorticostéroïdes à action générale (p. ex. traits cushingoïdes et ralentissement de la vitesse de croissance) peuvent survenir. Il a été démontré que les effets généraux du budésonide sur l'axe HHS sont proportionnels à la dose.

Dans de très rares cas, des réactions anaphylactiques ont été signalées après la commercialisation d'ENTOCORT.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les rapports de toxicité aiguë et/ou de mortalité à la suite d'un surdosage avec des glucocorticostéroïdes sont rares. C'est pourquoi un surdosage aigu avec ENTOCORT (budésonide) en capsules, même avec des doses excessives, ne devrait pas représenter un problème clinique. Advenant un surdosage aigu, il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement consiste en un lavage gastrique immédiat ou des vomissements, suivi(s) d'un traitement symptomatique et d'appoint.

Un surdosage occasionnel ne causera pas de symptômes évidents dans la majorité des cas, mais il réduira les taux de cortisol plasmatique et augmentera le nombre et le pourcentage des polynucléaires neutrophiles circulants. Il entraînera aussi une diminution simultanée du nombre et du pourcentage de polynucléaires éosinophiles. L'interruption du traitement ou la réduction de la dose corrigera ces effets.

Un surdosage habituel peut entraîner l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. On pourra contrer ces effets en diminuant la dose ou en interrompant le traitement, à condition de respecter les procédures établies pour l'arrêt d'un traitement prolongé par voie orale avec des stéroïdes à action générale. Toutefois, le rétablissement de l'axe HHS pourrait être lent et, pendant les périodes de grand stress physiologique (infections graves, traumatismes, interventions chirurgicales, etc.), on conseillera d'administrer des stéroïdes classiques à action générale comme adjuvant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladie active

La dose quotidienne recommandée pour obtenir la rémission est de 9 mg, une fois par jour le matin, pendant un maximum de 8 semaines. La dose doit être prise avant les repas. On obtient habituellement le plein effet thérapeutique 2 à 4 semaines après le début du traitement.

Maintien de la rémission

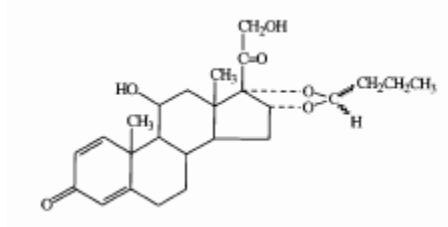
À la suite d'un traitement de 8 semaines de la maladie active, lorsque les symptômes sont maîtrisés (score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI] < 150), on recommande de diminuer la dose d'ENTOCORT à 6 mg par jour, à prendre avant le déjeuner, pour maintenir la rémission clinique pendant une période allant jusqu'à 3 mois. Si les symptômes sont toujours maîtrisés après 3 mois, on recommande d'interrompre le traitement en réduisant graduellement la dose. Le rythme de réduction de la dose (en durée et en quantité) doit être ajusté en fonction du patient, et le médecin traitant doit surveiller la réponse du patient pendant cette période. Aucun bienfait clinique notable n'a été associé au traitement continu avec ENTOCORT à 6 mg pendant plus de 3 mois.

Il faut avaler les capsules entières avec de l'eau et ne pas croquer, séparer ni écraser les capsules avant de les avaler.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Formule
développée :



Dénomination
commune :

Budésonide

Nom chimique :

Le budésonide est un mélange de deux isomères :

1. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyridènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-, [11 β ,16 α (R)]

et

2. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyridènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-, [11 β ,16 α (S)].

Formule
moléculaire :

$C_{25}H_{34}O_6$

Poids moléculaire :

430,5

Description :

Le budésonide est un glucocorticostéroïde non halogéné consistant en un mélange 1:1 de deux épimères, 22R et 22S. C'est une poudre cristalline blanchâtre, franchement soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'heptane. Son point de fusion se situe entre 224 et 231,5 °C, où il y a décomposition.

Composition

| | | |
|---------------------------------|--|--------------|
| Ingrédient actif : | Budésonide micronisé | 3 mg/capsule |
| Ingrédients non médicinaux : | Éthylcellulose | |
| | Citrate d'acétyltributyle | |
| | Copolymère d'acide méthacrylique | |
| | Citrate d'éthyle | |
| | Diméthicone | |
| | Polysorbate 80 | |
| | Talc | |
| | Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs) | |
| | Gélatine | |
| | Laurisulfate de sodium | |
| | Dioxyde de titane | |
| | Oxyde de fer | |

Stabilité et recommandations pour la conservation

Les capsules sont présentées dans un flacon en polyéthylène de haute densité muni d'un capuchon vissé en polypropylène. Un dessiccateur cylindrique est inclus dans le flacon. Les capsules doivent être distribuées et gardées dans le contenant d'origine.

Il faudra dire au patient de garder le flacon bien fermé.

Garder à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

ENTOCORT à 3 mg est présenté en capsules de gélatine dure composées d'une partie gris pâle
CIR
opaque et d'une partie rose opaque portant l'inscription 3 mg à l'encre noire.

Les capsules ENTOCORT sont conditionnées dans des flacons de polyéthylène de haute densité de 100 capsules chacun.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

Pr ENTOCORT[®] en capsules

(budésonide)

Prière de lire cette notice avec attention. Elle a été préparée par le fabricant d'ENTOCORT en capsules pour vous aider à profiter au maximum des avantages de ce médicament. Elle contient des renseignements généraux sur ce produit qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin, du pharmacien ou de la pharmacienne.

Cette notice ne doit pas remplacer les conseils du médecin ou du pharmacien. En raison de votre état de santé, ils peuvent vous avoir donné des instructions différentes. Assurez-vous de bien suivre leurs conseils. De plus, si vous avez des questions ou des inquiétudes après avoir lu la notice, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

QU'EST-CE QU'ENTOCORT?

ENTOCORT est le nom commercial d'un médicament appelé budésonide. Il s'agit d'un anti-inflammatoire appartenant à la famille des stéroïdes.

QUE CONTIENT ENTOCORT EN CAPSULES?

Les capsules ENTOCORT sont remplies de nombreux petits granules et contiennent 3 mg de budésonide. Quand vous avalez la capsule, le médicament passe intact dans l'estomac, puis il est libéré graduellement dans l'intestin grêle.

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que leur ingrédient actif. Ces substances sont nécessaires pour présenter les médicaments sous une forme facile à prendre. Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez être allergique à un des composés suivants : éthylcellulose, citrate d'acétyltributyle, copolymère d'acide méthacrylique, citrate d'éthyle, diméthicone, polysorbate 80, talc, sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs), gélatine, laurilsulfate de sodium, dioxyde de titane et oxyde de fer.

COMMENT ENTOCORT EN CAPSULES AGIT-IL?

ENTOCORT en capsules est utilisé pour traiter la maladie de Crohn qui s'attaque à l'intestin grêle et/ou à la première partie du gros intestin.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin qui cause des symptômes comme des douleurs à l'estomac, de la diarrhée et de la fièvre. ENTOCORT en capsules réduit l'inflammation et soulage les symptômes.

QUE FAIRE AVANT DE COMMENCER À PRENDRE ENTOCORT EN CAPSULES?

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin :

- **tous** les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé, surtout la tuberculose et toute autre infection récente, une maladie du foie, l'ostéoporose (os fragiles), des ulcères d'estomac, la haute pression, les cataractes ou toute autre maladie aux yeux, le diabète ou des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome;
- **tous** les autres médicaments que vous prenez, particulièrement les médicaments contre les infections fongiques, y compris les médicaments sans ordonnance;
- **toute** opération que vous allez subir ou que vous planifiez de subir;
- si vous consommez régulièrement des pamplemousses sous forme de fruit ou de jus, car la consommation de pamplemousses en même temps qu'un traitement avec ENTOCORT en capsules peut augmenter la quantité de budésonide qui est absorbée dans l'intestin (d'autres fruits comme les oranges ou les pommes n'ont pas d'effet sur l'absorption du budésonide);
- si vous prenez ou avez pris des stéroïdes au cours des derniers mois;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction inhabituelle ou allergique à ENTOCORT en capsules ou au budésonide;
- si vous êtes allergique à des substances «non médicinales», comme des produits alimentaires, des agents de conservation ou des colorants, qui pourraient être présentes dans ENTOCORT en capsules (voir la section «QUE CONTIENT ENTOCORT EN CAPSULES?»).

QUELLE EST LA BONNE FAÇON DE PRENDRE ENTOCORT EN CAPSULES?

Prenez toutes les doses d'ENTOCORT en capsules, selon les directives du médecin et ce, même si vous vous sentez mieux. Habituellement, ENTOCORT en capsules procure un plein effet thérapeutique après 2 à 4 semaines de traitement. Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses supplémentaires, à moins d'avis contraire du médecin. Si vous oubliez une dose, prenez seulement la prochaine dose à l'heure prévue. Ne prenez jamais une double dose d'ENTOCORT en capsules afin de compenser pour une dose oubliée.

Informez votre médecin si vous contractez une infection. Évitez l'exposition à la varicelle et à la rougeole.

Vous devez avaler les capsules ENTOCORT entières avec de l'eau et les prendre avant les repas. Il ne faut pas séparer ni croquer les capsules.

Traitement à court terme

La dose habituelle pour le traitement des symptômes aigus est de 9 mg par jour, pendant un maximum de 8 semaines. La dose peut être administrée une fois par jour le matin, à raison de trois capsules de 3 mg.

Traitement à long terme

La dose de départ habituelle pour le traitement à long terme est de 6 mg par jour. Prenez deux capsules de 3 mg le matin, avant le déjeuner. Votre médecin changera peut-être la dose, selon l'évolution de votre maladie.

Continuez de prendre ENTOCORT en capsules jusqu'à ce que le médecin vous dise d'arrêter. Il voudra peut-être réduire la dose lentement.

À noter : Si le médecin a changé votre traitement qui consistait en des comprimés de «cortisone» (prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone) pour ENTOCORT en capsules, il se pourrait que les symptômes que vous avez ressentis quand vous avez commencé à prendre de la «cortisone» reviennent temporairement, telles éruptions cutanées, douleurs musculaires ou articulaires. Si ces symptômes vous incommode ou si vous en avez d'autres comme maux de tête, fatigue, nausées ou vomissements, communiquez avec votre médecin.

Surdosage

Si vous ou une autre personne pensez avoir pris trop d'ENTOCORT en capsules, communiquez immédiatement avec le médecin ou le centre antipoison de votre région, ou encore rendez-vous sans délai à l'hôpital le plus proche, même si vous n'observez pas de réaction incommode ni de signe d'empoisonnement.

Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES?

ENTOCORT en capsules, comme tout médicament, peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Ces symptômes peuvent ne pas être causés par ENTOCORT en capsules dans votre cas, mais seul un médecin peut le déterminer.

Lorsque des effets secondaires se produisent, ils sont habituellement légers ou modérés. Cependant, assurez-vous de mentionner à votre médecin si l'un des effets suivants vous incommode : enflure du visage, troubles digestifs, problèmes menstruels, changements comportementaux comme l'insomnie, sautes d'humeur et nervosité, crampes musculaires, tremblements, battements rapides ou irréguliers du cœur, vision trouble, démangeaisons et éruptions cutanées. Des réactions allergiques comportant des symptômes tels qu'éruption cutanée, enflure des tissus et difficulté à respirer peuvent également survenir de même qu'un faible taux de potassium dans le sang.

D'autres effets indésirables imprévisibles peuvent survenir dans de rares cas. Si vous ressentez des effets inhabituels ou incommodants pendant le traitement avec ENTOCORT en capsules, consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

Les médicaments ne produisent pas les mêmes effets chez tous les gens. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi.

N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec ENTOCORT en capsules. Votre médecin voudra peut-être réduire la dose lentement, surtout si vous prenez ENTOCORT en capsules depuis longtemps. Bien qu'ils soient rares, des symptômes liés au retrait des stéroïdes, c'est-à-dire fatigue et douleurs musculaires ou articulaires, peuvent survenir si vous cessez trop rapidement de prendre ENTOCORT en capsules.

OÙ DOIS-JE GARDER ENTOCORT EN CAPSULES?

N'oubliez pas de **toujours garder ENTOCORT en capsules hors de la portée des enfants.**

ENTOCORT en capsules est offert dans un flacon contenant un dessiccateur. Gardez toujours le médicament ENTOCORT dans le contenant d'origine, sinon l'humidité de l'air pourrait endommager les capsules.

Conservez ENTOCORT en capsules à une température ambiante (entre 15 et 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas les capsules dans la salle de bains ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

N'utilisez pas ENTOCORT en capsules après la date limite indiquée sur le flacon.

Remarque

Cette notice vous indique dans quels cas vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans cette notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet d'ENTOCORT en capsules.

Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS vous présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression de cette notice. Veuillez consulter les Renseignements aux consommateurs sur le site www.astrazeneca.ca au cas où une version encore plus récente aurait été affichée.

Renseignements : 1-800-461-3787

ENTOCORT® et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2000, 2006, 2007

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Dernière révision : 2 mars 2009

ÉTUDES CLINIQUES

Traitement de la maladie active

L'innocuité et l'efficacité d'ENTOCORT (budésone) en capsules ont été évaluées chez 611 patients (ENTOCORT : n = 399, placebo : n = 66, prednisolone : n = 146) atteints de la maladie de Crohn en phase active d'intensité légère ou modérée, touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant, dans le cadre de 3 études multicentriques, randomisées, à double insu et menées en mode parallèle. Les patients admis dans ces études étaient âgés de 17 à 85 ans (âge moyen : 36 ans); 39 % d'entre eux étaient des hommes et 99,5 % étaient de race blanche. L'indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI) était la principale mesure clinique utilisée dans ces études pour déterminer l'efficacité du traitement. L'indice CDAI est un outil validé qui se fonde sur des facteurs subjectifs évalués par le patient (fréquence des selles liquides ou très molles, intensité de la douleur abdominale et bien-être général) et des observations objectives (nombre de symptômes autres qu'intestinaux, nécessité d'utiliser un antidiarrhéique, présence d'une masse abdominale, poids corporel et hémocrite). La variable primaire d'efficacité dans ces études comparatives ayant porté sur ENTOCORT en capsules était l'amélioration clinique, définie comme un score CDAI ≤ 150 après 8 semaines de traitement (les résultats ont été jugés significatifs si la valeur p était inférieure à 5 %). L'évaluation de l'innocuité dans ces études incluait la surveillance des effets indésirables. Une liste des symptômes possibles de l'hypercorticisme a été utilisée.

L'étude 1 (tableau 1) a regroupé 258 patients et a évalué l'innocuité et l'efficacité de diverses doses d'ENTOCORT en capsules (1,5 mg 2 f.p.j., 4,5 mg 2 f.p.j. ou 7,5 mg 2 f.p.j.) par rapport au placebo. Les résultats pour la dose de 3 mg par jour (données non présentées au tableau 1) ne se distinguaient pas de ceux obtenus avec le placebo (p = 0,13). Le taux de rémission (score CDAI ≤ 150) dans le groupe ayant reçu la dose de 9 mg était significativement plus élevé que celui noté dans le groupe sous placebo à la fin de la période de 8 semaines de traitement (51 % vs 20 %, p = 0,0004). On n'a pas observé de bienfait additionnel lorsque la dose quotidienne d'ENTOCORT a été augmentée de 9 mg à 15 mg (p = 0,34; données non présentées au tableau 1). Dans le groupe ayant reçu la dose de 9 mg, le score CDAI médian après 8 semaines de traitement avait diminué de 121 points par rapport au score initial (le score CDAI médian au départ étant de 290), comparativement à 21 points dans le groupe sous placebo.

Les études 2 et 3 (tableau 1) ont comparé ENTOCORT en capsules (4,5 mg 2 f.p.j. et/ou 9 mg (une fois par jour le matin) et la prednisolone par voie orale (dose initiale de 40 mg, une fois par jour). Au départ, le score CDAI médian était de 277 dans les deux études. Les données présentées pour les études 2 et 3 correspondent aux résultats observés après une période de traitement de 8 semaines. Dans l'étude 2, les patients traités avec ENTOCORT à 9 mg une fois par jour le matin ont été 13 % moins nombreux à présenter une amélioration clinique que dans le groupe sous prednisolone (aucune différence sur le plan statistique, p = 0,12). Des taux d'amélioration clinique comparables (60 %) ont été observés avec ENTOCORT à 9 mg une fois par jour le matin et avec la prednisolone dans l'étude 3 (aucune différence sur le plan statistique, p = 0,062). La diminution du score CDAI médian dans l'étude 3 a été de 141 points et de 149 points dans les groupes sous ENTOCORT à 9 mg une fois par jour le matin et sous prednisolone, respectivement.

La proportion de patients présentant une concentration normale de cortisol plasmatique (≥ 150 nmol/L) était significativement plus élevée dans les groupes sous ENTOCORT des études 2 et 3 (59 % et 66 %, respectivement) que dans les groupes sous prednisolone (24 %).

Tableau 1. Taux d'amélioration clinique (CDAI ≤ 150) après 8 semaines de traitement

| Étude clinique | ENTOCORT à 9 mg (1 f.p.j. le matin) | ENTOCORT à 4,5 mg (2 f.p.j.) | Placebo | Prednisolone (1 f.p.j. le matin) |
|----------------|--|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| 1 | | 31/61 (51 %) | 13/64 (20 %) | |
| 2 | 45/86 (52 %) | | | 56/85 (65 %) |
| 3 | 35/58 (60 %) | 25/60 (42 %) | | 35/58 (60 %) |

Note : f.p.j. = fois par jour

Maintien de la rémission clinique

L'efficacité et l'innocuité d'ENTOCORT en capsules pour ce qui est du maintien de la rémission clinique ont été évaluées dans 3 études multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 mois, menées auprès de 270 patients randomisés pour recevoir 3 mg ou 6 mg d'ENTOCORT une fois par jour ou un placebo (ENTOCORT : n = 178). Les patients étaient âgés de 18 à 71 ans (âge moyen : 36 ans); 41 % étaient des hommes et 99,6 % étaient de race blanche. Le score CDAI moyen au départ était de 98. Dans 2 des 3 études cliniques réalisées, 80 % (156/195) des patients inscrits présentaient une maladie de Crohn touchant exclusivement l'iléon (dans la troisième étude, le site de la maladie n'a pas été consigné). On n'a pas effectué de coloscopie après le traitement. ENTOCORT à 6 mg/jour a prolongé le temps écoulé avant la récurrence, laquelle était définie comme une augmentation du score CDAI d'au moins 60 points, un score total > 150, ou le retrait en raison d'une aggravation de la maladie. Le temps médian écoulé avant la récurrence dans les populations regroupées des 3 études était de 154 jours chez les patients sous placebo et de 263 jours chez ceux ayant été traités avec ENTOCORT à 6 mg/jour ($p = 0,011$). Selon les résultats après 3 mois pour les populations regroupées des 3 études, ENTOCORT à 6 mg/jour a réduit la proportion de patients chez qui la maîtrise des symptômes n'était pas maintenue, comparativement au placebo (26 % vs 45 %, respectivement).

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Après une administration sous-cutanée à des rats ayant subi une surrénalectomie, le budésonide a produit des effets glucocorticoïdes typiques, c'est-à-dire qu'il a entraîné un dépôt de glycogène dans le foie, une augmentation du volume urinaire et un effet minime sur l'élimination du sodium.

L'autoradiographie totale de souris a révélé que le profil de distribution du budésonide et de ses métabolites est semblable à celui d'autres glucocorticostéroïdes largement distribués dans les organes endocriniens.

Selon des données provenant d'études précliniques, le médicament subit une élimination rapide chez toutes les espèces étudiées (rat, souris, lapin et chien). La rapidité de cette élimination générale est attribuée à un métabolisme hépatique important, principalement par le biais des voies d'oxydation et de réduction. Dans les organes cibles comme les poumons et la peau, le budésonide n'est pas ou presque pas métabolisé en raison de faibles quantités du système enzymatique (cytochrome P450 3A), responsable du métabolisme du budésonide dans ces organes.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Mode d'action

La pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin en général et de la maladie de Crohn en particulier n'a pas été établie. Toutefois, des réponses immunitaires inflammatoires y jouent probablement un rôle important. Les glucocorticostéroïdes peuvent influencer sur ces réponses à différents niveaux, puisqu'ils produisent une grande variété d'effets inhibiteurs sur de multiples types de cellules et de médiateurs. Dans la maladie de Crohn, les effets les plus importants sont probablement le blocage de l'influx cellulaire inflammatoire, l'inhibition de la libération du médiateur inflammatoire par le blocage de la voie de l'acide arachidonique et le blocage des réponses immunitaires médiées par la cytokine. La puissance intrinsèque du budésonide, mesurée d'après son affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes, est environ 15 fois plus élevée que celle de la prednisolone. Les données sur la pharmacologie clinique et les données cliniques indiquent nettement que l'activité du budésonide en capsules est locale, du moins en partie. Chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin, on a observé une réduction de la densité minérale osseuse (DMO). Un essai multicentrique, ouvert, d'une durée de deux ans auprès de 272 patients randomisés a permis de comparer l'effet du traitement avec du budésonide en capsules ou de la prednisolone sur la DMO chez des sujets atteints de la maladie de Crohn touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant. On a observé une baisse statistiquement moindre de la DMO de la colonne lombaire avec le budésonide (0,011 g/cm²) par rapport à la prednisolone (0,04 g/cm²) chez des patients non traités préalablement avec des stéroïdes. Dans cette étude, le traitement avec le budésonide (au besoin jusqu'à 9 mg/jour) ou la prednisolone (au besoin jusqu'à 40 mg/jour) s'est révélé sûr et généralement bien toléré. Toutefois, les sujets traités avec le budésonide ont connu nettement moins d'effets secondaires attribuables aux glucocorticostéroïdes que les sujets traités avec la prednisolone.

Effet sur les paramètres hématologiques

Dans les 4 à 6 heures qui suivent leur administration à des volontaires sains, les glucocorticostéroïdes amènent une augmentation des polynucléaires neutrophiles sanguins et une diminution des granulocytes basophiles, des éosinophiles et des lymphocytes. Ces effets sont dus à une redistribution temporaire des cellules. Les valeurs retournent à la normale dans les

24 heures qui suivent l'administration. Un traitement au budésonide en capsules avec des doses quotidiennes de 3 à 15 mg pendant 8 semaines et de 3 à 6 mg pendant un maximum de 1 an a entraîné un effet très minime sur les cellules circulantes et les marqueurs inflammatoires généraux (protéine C-réactive et orosomucoïde).

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

On a étudié le site d'absorption du budésonide à libération iléale progressive chez des sujets sains et des patients atteints de la maladie de Crohn à l'aide de capsules inertes marquées au ¹¹¹In comme marqueurs du transit intestinal. Ces études indiquent que le budésonide est libéré de façon continue au cours de son passage dans l'intestin grêle et dans le côlon ascendant. Dans une étude à laquelle ont participé 8 sujets sains, 68 % et 69 % du budésonide complètement absorbé a été retenu dans l'iléon et le côlon ascendant, à jeun et après ingestion d'aliments, respectivement. Dans une autre étude menée chez 6 sujets sains, les taux d'absorption obtenus immédiatement avant et après le déjeuner étaient de 58 % et 52 %, respectivement. Une étude incluant 6 patients atteints de la maladie de Crohn a révélé que 42 % du budésonide administré après le déjeuner a été absorbé dans l'iléon et le côlon ascendant. Le fait d'avoir obtenu un taux moyen plus faible chez ces patients que chez les sujets sains peut être attribué à deux cas où le temps de rétention dans l'iléon et le côlon ascendant était extrêmement court (1,6 h) comparativement à une moyenne de 13,8 h et de 17,3 h chez les autres patients et les sujets sains, respectivement.

Le budésonide présente un volume de distribution important chez les sujets sains (2,2 à 3,9 L/kg) et les patients atteints de la maladie de Crohn (1,6 à 3,2 L/kg), et un taux considérable (85 à 90 %) de liaison aux protéines plasmatiques en comparaison avec d'autres glucocorticostéroïdes de synthèse. Le volume de distribution libre du budésonide (c.-à-d. le rapport entre le volume de distribution et la fraction libre de budésonide dans le plasma) est élevé, ce qui indique la grande affinité du composé pour les tissus. De 3 à 5 heures après l'administration orale de 9 mg de budésonide en capsules, on obtient des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 5 à 10 nmol/L environ.

Métabolisme et excrétion

Après une administration intraveineuse, la demi-vie du budésonide est de 1,9 à 3,6 heures chez les adultes et plus courte, soit 1,5 heure, chez les enfants. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la demi-vie plasmatique est de 2,4 h (écart de 2,1 à 2,8 h) après une administration intraveineuse. À la suite de l'administration orale du budésonide en capsules, la demi-vie terminale moyenne du médicament varie entre 3,0 et 5,1 h, et il n'y a pas de différence marquée entre les valeurs obtenues chez les patients et les sujets sains. La vitesse d'élimination du budésonide administré sous forme de capsules est limitée par son taux d'absorption, et la demi-vie terminale est de 4 heures en moyenne.

Le budésonide a une clairance générale élevée (0,9 à 1,4 L/min) en comparaison avec d'autres glucocorticostéroïdes. Après l'administration orale de budésonide en capsules, la disponibilité générale du médicament chez les sujets sains est de 10 % environ, ce qui est semblable aux pourcentages obtenus après l'administration orale de budésonide micronisé ordinaire (6 à 13 %);

ce résultat indique une absorption complète du médicament. Après l'administration d'une dose unique de budésonide en capsules à des patients atteints de la maladie de Crohn en phase active, la disponibilité générale varie entre 12 et 20 %. Chez les sujets sains, les pourcentages correspondants sont de 9 à 12 %.

Chez des volontaires qui avaient inhalé une dose de budésonide tritié, on a retrouvé $31,8 \pm 7,5$ % de la substance radioactive administrée dans l'urine et $15,1 \pm 4,3$ % dans les fèces dans les 96 heures qui ont suivi l'administration. Chez les sujets qui avaient pris le composé par voie orale, on a recouvré $45,0 \pm 5,0$ % de la substance dans l'urine et $29,6 \pm 2,5$ % dans les fèces. La quantité de budésonide inchangé excrété dans les urines était pratiquement nulle.

Les études *in vitro* sur le foie humain ont révélé que le budésonide est métabolisé rapidement en des composés plus polaires que la molécule mère. Deux métabolites principaux ont été isolés et identifiés comme étant le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone. D'après le test d'œdème sur oreille de rat, l'activité glucocorticoïde de ces deux métabolites était au moins 100 fois plus faible que celle de la molécule mère. On n'a pu déceler aucune différence qualitative *in vitro* et *in vivo* entre les profils métaboliques. On a observé une biotransformation négligeable dans le poumon humain et les préparations de sérum.

TOXICOLOGIE

Une série complète d'études de toxicologie (après administration prolongée et en aigu, études sur la reproduction, la mutagénicité et la cancérogenèse) a été réalisée avec le budésonide administré par différentes voies, soit par voie orale, sous-cutanée, épicutanée et par inhalation. La plupart de ces études ont été menées sur des rats et des chiens. La toxicité du budésonide en capsules, surtout au niveau du tractus gastro-intestinal, a fait l'objet d'études chez les singes *Cynomolgus* ayant reçu des doses répétées par voie orale.

Toxicité aiguë

Le tableau 2 résume les études menées sur la toxicité aiguë du budésonide à la suite d'une administration orale et sous-cutanée.

Tableau 2. Toxicité aiguë du budésonide chez les souris et les rats.

| Espèce | Sexe | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) après 3 semaines |
|--------|---------|-----------------------|---|
| Souris | Mâle | s.c. | 35 ± 18 |
| Souris | Mâle | p.o. | > 800 |
| Souris | Femelle | p.o. | > 800 |
| Rat | Mâle | s.c. | 15,1 ± 4,4 |
| Rat | Femelle | s.c. | 20,3 ± 7,1 |
| Rat | Mâle | p.o. | ≈ 400 |

Les animaux qui ont survécu présentaient une diminution marquée de l'accroissement pondéral.

Toxicité après l'administration répétée de budésonide

Le tableau 3 résume les renseignements sur la toxicité tirés d'études au cours desquelles des doses répétées de budésonide ordinaire ont été administrées par voie orale, sous-cutanée et par inhalation à des rats, des lapins et des chiens. On y retrouve également des données sur la toxicité du budésonide en capsules à la suite de l'administration orale unquotidienne de doses allant jusqu'à 5000 µg/kg/jour, à des singes pendant 4 à 26 semaines.

Tableau 3. Toxicité après l'administration répétée de budésonide à des rats, des lapins, des chiens et des singes

| Animal | | N ^{bre} par groupe et sexe | N ^{bre} de groupes posologiques | Préparation de budésonide | Doses quotidiennes | Voie d'administration | Durée | Effets toxiques | |
|--------|-------------------|-------------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|--|
| Espèce | Race | | | | mg/ kg | mg/ animal | | | |
| Rat | Sprague-Dawley | 6 mâles 6 femelles | 4 | ordinaire | 0,05 0,5 5,0 50,0 | | orale | 1 mois | Atrophie des glandes surrénales et du système lymphatique. Ulcération gastrique. |
| Rat | Wistar | 10 mâles 10 femelles | 3 | ordinaire | 0,02 0,10 0,2- 0,5 | | inhalation | 3 mois | Alopécie liée à la dose. Baisse liée à la dose des lymphocytes et des leucocytes. Augmentation des polynucléaires neutrophiles. Dans le groupe à dose élevée, réduction du poids des surrénales, du thymus, de la rate et du foie. On n'a observé aucune dysfonction pulmonaire. |
| Rat | Wistar | 40 mâles 40 femelles | 3 | ordinaire | 0,00 5 0,01 0,05 | | inhalation | 12 mois | Comme ci-dessus. |
| Lapin | New Zealand White | 3 mâles 3 femelles | 2 | ordinaire | | 0,025 0,1 | sous-cutanée | 1 mois | La dose élevée a provoqué une légère augmentation de la masse du foie, une légère diminution de la masse des surrénales et une régression du thymus. |
| Chien | Beagle | 1 mâle 1 femelle | 3 | ordinaire | 0,01 0,1 1,0 | | orale | 1 mois | Dose élevée – effets typiques des stéroïdes - atrophie des surrénales et du système lymphatique, augmentation des graisses dans le myocarde et du glycogène dans le foie. |
| Chien | Beagle | 2 mâles 2 femelles | 3 | ordinaire | 0,02 0,06 0,2 | | inhalation | 6 sem | Dose élevée – produit l'atrophie du thymus et des surrénales. On n'a observé aucun changement dans le système respiratoire. |
| Chien | Beagle | 5 mâles 5 femelles | 3 | ordinaire | | 0,20 0,60 2,00 | inhalation | 6 mois | Dose élevée – diminution du cortisol plasmatique, atrophie de la portion corticale des surrénales, régression du thymus. Légère obésité viscérale. |
| Chien | Beagle | 5 mâles 5 femelles | 3 | ordinaire | | 0,20 0,60 2,00 | inhalation | 12 mois | Dose élevée – obésité, alopécie, on n'a décelé la présence d'aucun cycle œstral chez les femelles. Effets stéroïdes généraux - atrophie du système lymphatique et des surrénales. |
| Singe | Cynomolgus | 2 mâles | 4 | Capsules à | 0 | | orale | 4 sem | Aucun effet toxique lié au traitement n'a été observé. |

| Animal | N^{bre} par groupe et sexe | N^{bre} de groupes posologiques | Préparation de budésonide | Doses quotidiennes | Voie d'administration | Durée | Effets toxiques |
|---------------|---|--|--|-------------------------------|------------------------------|--------------|--|
| | 2 femelles | | libération iléale | 0,1 0,33 | | | |
| Singe | Cynomolgus 4 mâles 4 femelles | 4 | progressive Capsules à libération iléale progressive | 1,0 0 0,5 2,0 5,0 | orale | 26 sem | Dose moyenne/élevée – évolution pondérale, légère diminution des taux de cortisol. Dose élevée – légère augmentation du poids du foie et réduction du poids des surrénales, augmentation des taux des glucoses chez les femelles et hausse des protéines plasmatiques et réduction de la cellularité chez les mâles. |

Tous les effets observés correspondaient aux effets attendus d'une exposition prolongée aux glucocorticostéroïdes.

Études de tératologie et de reproduction

Effets sur la grossesse

Rate

Des doses quotidiennes de 20, 100 et 500 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a observé une détérioration de l'état général, y compris des signes d'horripilation, de somnolence, de diminution de la consommation alimentaire et de réduction de l'accroissement pondéral chez toutes les rates. On a aussi noté une augmentation du nombre de morts fœtales et une diminution du poids des ratons par rapport au groupe témoin ainsi qu'une plus grande fréquence d'anomalies fœtales. Il faut donc considérer les doses de plus de 100 µg/kg comme étant tératogènes chez le rat.

Des doses quotidiennes de 0,01, de 0,05 et de 0,1 à 0,25 mg/kg ont été administrées par inhalation à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. À la dose la plus élevée, on a noté une réduction légère, quoique significative, de l'accroissement pondéral des fœtus, mais il n'existe aucune preuve que le budésonide exerce un effet sur le développement du fœtus, quelle que soit la dose.

Lapine

Des doses quotidiennes de 5, 25 et 125 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des lapines gravides pendant les jours 6 à 18 de la gestation. Dans les groupes recevant la faible dose et la dose moyenne, on a noté une diminution de la consommation alimentaire et de l'accroissement pondéral pendant la quatrième semaine de gestation. On a également observé de la diarrhée et des hémorragies vaginales chez quelques lapines. Dans le groupe recevant la dose élevée, toutes les lapines ont avorté à la fin de la période de gestation. On a constaté une augmentation marquée de la fréquence des malformations, particulièrement de nature squelettique, dans le groupe qui avait reçu la dose moyenne. Les malformations les plus fréquentes se présentaient au niveau du crâne et des vertèbres.

Effets sur la fécondité et la reproduction en général

Rat

Pour évaluer l'effet du budésonide sur la fécondité et la reproduction en général, on a administré en sous-cutané des doses quotidiennes de 0,01, de 0,05 et de 0,19 µmol/kg à des rats mâles pendant 9 semaines avant la période d'accouplement et pendant celle-ci. Les rates ont reçu les mêmes doses pendant les 2 semaines qui précédaient l'accouplement, pendant la période de gestation et jusqu'à 21 jours après la mise bas. On a noté une diminution de la viabilité périnatale et post-natale chez les ratons du groupe ayant reçu la dose élevée. Il y a eu également une réduction de l'accroissement pondéral chez les mères.

Études de mutagénicité

D'après le test d'Ames (*Salmonella*/microsomes) ou le test du micronoyau de souris, le budésonide n'a présenté aucune activité mutagène.

Pouvoir cancérigène

On a évalué le potentiel cancérigène du budésonide chez les rats et les souris au cours d'études à long terme.

Étude à long terme sur l'eau destinée à des souris

Le budésonide a été administré pendant 91 semaines à trois groupes de souris CD[®]-1, dans leur approvisionnement en eau, à des niveaux posologiques de 10, 50 et 200 µg/kg/jour.

On a observé, chez les mâles seulement, une diminution de la survie statistiquement significative et liée à la dose. Tous les autres critères d'évaluation étaient comparables dans tous les groupes. L'examen microscopique a révélé la présence de nombreuses lésions spontanées, non associées au traitement. On n'a noté aucun effet cancérigène.

Études à long terme (104 semaines) sur le budésonide administré dans l'eau destinée à des rats

On a effectué trois études sur le pouvoir cancérigène chez des rats. Dans la première étude, le budésonide a été administré pendant 104 semaines à des doses de 10, 25 et 50 µg/kg/jour.

Une augmentation légère, quoique statistiquement significative, des gliomes a été notée chez les animaux mâles du groupe à dose élevée. On doit toutefois considérer ces résultats comme incertains, car la fréquence de gliomes spontanés varie grandement chez les rats S-D.

Deux autres études sur le pouvoir cancérigène d'une durée de 104 semaines ont été effectuées pour élucider ces résultats; dans une étude, on a administré 50 µg/kg/jour de budésonide à des rats S-D mâles tandis que dans l'autre, on a administré la même dose à des rats Fischer mâles (chez qui la fréquence de gliomes est moins grande et moins variable). La prednisolone et l'acétonide de triamcinolone étaient les glucocorticostéroïdes de référence dans les deux études.

Les résultats de ces nouvelles études sur le pouvoir cancérigène chez les rats mâles ne présentaient pas une fréquence accrue de gliomes chez les groupes d'animaux traités au budésonide par comparaison aux groupes témoins ou aux groupes traités simultanément avec les glucocorticostéroïdes de référence.

Dans la première étude, on a également noté une fréquence accrue de tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée par comparaison aux rats S-D mâles du groupe témoin. À la reprise de l'étude, ces résultats ont été confirmés dans tous les groupes de rats S-D mâles traités avec les trois stéroïdes (budésonide, prednisolone et acétonide de

triamcinolone), ce qui indique un effet propre à la classe des glucocorticostéroïdes chez cette espèce.

Effets toxicologiques sur le tractus gastro-intestinal

On a noté que le budésonide administré à faibles doses a peu d'effets toxicologiques apparents sur le tractus gastro-intestinal qui, avec le foie, forme un système organique exposé à de fortes concentrations de budésonide après une administration orale du médicament.

L'administration orale de doses allant jusqu'à 500 µg/kg de budésonide à des rats pendant 1 mois n'a entraîné aucun effet indésirable sur le tractus gastro-intestinal. Après l'administration de 500 µg/kg, on a cependant noté une atrophie de la rate et des glandes surrénales ainsi qu'un dépôt de lipides dans le foie, des effets caractéristiques des glucocorticoides. À 5000 µg/kg, on a remarqué des ulcérations et des saignements dans le tractus gastro-intestinal de même qu'une toxicité générale prononcée.

Une autopsie a révélé la présence de modifications dans l'estomac, notamment des saillies blanches ou des nodules, des zones sombres similaires à des ulcères, des foyers sombres ou rouge foncé et des zones sombres et creuses chez les rates traitées (50 à 700 µg/kg) et chez 1 des 10 rats recevant la dose élevée (700 µg/kg), après l'administration de budésonide, dans l'eau destinée à des rats, pendant 3 mois. On n'a noté aucune modification chez les animaux témoins (mâles et femelles). Des anomalies similaires à l'estomac ont été observées lors d'une étude de 3 mois sur le budésonide administré dans l'eau destinée à des souris. Aucun changement n'a été remarqué chez les animaux recevant la dose de 10 µg/kg, mais des anomalies à l'estomac ont été observées chez les souris des deux sexes recevant la dose de 50 µg/kg. Cependant, on n'a rapporté aucune lésion gastrique parmi les souris mâles recevant la dose élevée (700 µg/kg). Quelques animaux du groupe témoin ont également été touchés.

Dans une étude de 12 mois sur le budésonide administré par inhalation (portant surtout sur le dépôt et l'absorption oraux et gastro-intestinaux) chez les rats, un examen histologique a révélé l'absence d'hyperplasie du canal cholédoque dans le foie à 50 µg/kg (dose élevée). Cet effet est caractéristique des glucocorticoides, puisque l'hyperplasie du canal cholédoque se retrouve normalement chez le rat sénescence. On n'a noté aucun effet indésirable sur le tractus gastro-intestinal à 50 µg/kg.

Après l'administration orale de budésonide à des chiens pendant 1 mois, on a rapporté une légère hypertrophie du foie et un dépôt accru de glycogène à 100 µg/kg. Aucun effet indésirable n'a été noté sur le tractus gastro-intestinal. Une étude de 12 mois sur le budésonide administré par inhalation orale chez le chien (doses entre 20 et 200 µg/kg) a montré une augmentation du poids du foie et du dépôt de glycogène à 200 µg/kg. Aucune dose n'a entraîné d'effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal.

L'administration orale de 100 à 1000 µg/kg/jour de budésonide en capsules à des singes Cynomolgus pendant 4 semaines n'a révélé aucun signe clinique lié au traitement.

L'administration orale de budésonide en capsules à des singes Cynomolgus pendant 26 semaines n'a entraîné aucun effet sur le tractus gastro-intestinal à des doses allant jusqu'à 5000 µg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

Brogden RN, McTavish D.

Budesonide: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44 (3):375-407.

Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson ABR, Williams CN, Nilsson L-G, Persson T and the Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group.

Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:836-841.

Johansson SÅ, Andersson KE, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P.

Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Resp Dis* 1982;63(22):74-82.

Lofberg R, Danielsson Å, Salde L.

Oral budesonide in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:611-616.

Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson Å, Goebell H, Thomsen O, Lorenz-Meyer H, Hodgson H, Persson T, Seidegård C.

A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842-845.