

MONOGRAPHIE

ENTOCORT[®] EN LAVEMENT

Budésouide en lavement

0,02 mg/mL après reconstitution

Glucocorticostéroïde pour le traitement de la colite ulcéreuse distale

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

Date de rédaction :
15 février 2000
Date de révision :
2 mars 2009

Numéro de contrôle : 126793

ENTOCORT[®] est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr ENTOCORT® EN LAVEMENT

Budésonide en lavement

0,02 mg/mL après reconstitution

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticostéroïde pour le traitement de la colite ulcéreuse distale

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

ENTOCORT exerce un puissant effet anti-inflammatoire local et il 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, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie.

Un glucocorticostéroïde comportant un tel profil est d'une importance particulière pour le traitement local des maladies inflammatoires intestinales (MII) comme la colite ulcéreuse. En ce qui a trait à l'utilisation de glucocorticostéroïdes pour le traitement de ces maladies, il est essentiel d'obtenir une forte activité anti-inflammatoire locale au niveau de la paroi intestinale avec le moins d'effets secondaires généraux possible, sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), par exemple. Aux doses recommandées, l'inhibition du cortisol plasmatique attribuée au lavement au budésonide est légère ou inexistante.

Pharmacocinétique

Après l'administration par voie rectale d'un lavement au budésonide à faible viscosité de 2 mg, l'absorption du médicament chez des sujets sains s'effectue rapidement et elle est généralement complète dans les 3 heures qui suivent l'administration. La concentration plasmatique moyenne maximale après une administration par voie rectale est de $3,0 \pm 2,0$ nmol/L, et elle est atteinte moins de 1,5 heure après l'administration. On a obtenu des résultats similaires chez des patients souffrant de colite ulcéreuse distale. La disponibilité générale moyenne du médicament après une administration rectale est de 15 ± 12 %. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 2 et 3 heures chez les adultes.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

ENTOCORT (budésonide) est indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse distale (rectum, côlon sigmoïde et côlon descendant).

CONTRE-INDICATIONS

ENTOCORT (budésonide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Contre-indications locales à l'emploi d'ENTOCORT, notamment une perforation intestinale imminente ainsi que la probabilité d'une obstruction, d'un abcès ou d'une autre infection pyogène, et la présence d'anastomoses intestinales fraîches et de fistules de tout genre, y compris celles se développant à partir d'abcès.
- Infections fongiques, bactériennes ou virales locales ou généralisées.
- Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du lavement.
- Tuberculose évolutive.
- Herpès oculaire et psychose aiguë.

MISES EN GARDE

Il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients passant d'un traitement avec des stéroïdes à action générale à un traitement avec ENTOCORT (budésonide), en raison de la possibilité que des troubles de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien surviennent 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 ou la rougeole peuvent être plus graves ou même être mortelles chez des patients traités avec des corticostéroïdes 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.

Aux doses recommandées, le lavement de budésonide n'entraîne aucun changement important sur le plan clinique dans les concentrations basales de cortisol plasmatique ni dans la réponse à la stimulation par l'ACTH. Les effets sur la concentration matinale de cortisol plasmatique et la fonction surrénalienne sont significativement moins prononcés par rapport au lavement de prednisolone à 25 mg par jour. Cependant, les données relatives au traitement des états suivants sont limitées et c'est pourquoi nous recommandons la plus grande prudence dans ces cas : ulcère gastro-duodéal évolutif ou latéral, ostéoporose, glomérulonéphrite aiguë, myasthénie grave, affections exanthémateuses, diverticulite, thrombophlébite, troubles psychiques, diabète, hypertension, hyperthyroïdie, coronaropathie aiguë, réserve cardiaque limitée et grossesse. Dans de tels cas, il faut évaluer les risques du lavement au corticostéroïde par rapport à ses avantages.

Il n'y a pas encore suffisamment de données sur l'effet général à long terme du budésonide. Aux doses thérapeutiques recommandées, le rapport risque/avantage semble très faible. 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 hypophysio-surrénalienne et le bilan hématologique.

Certains patients ressentent des malaises généraux imprécis pendant la phase de sevrage, p. ex. douleurs musculaires et articulaires. 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 généraux peut parfois être nécessaire.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de lavements aux glucocorticostéroïdes aux patients atteints de colite ulcéreuse grave, puisque ces patients sont sujets à des perforations de la paroi intestinale.

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

Un traitement aux corticostéroïdes peut entraîner l'aggravation du diabète sucré ou une stimulation des manifestations de diabète sucré latent.

L'effet du budésonide peut s'accroître chez les patients atteints de cirrhose du foie et, comme avec les autres glucocorticostéroïdes, chez les patients souffrant d'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 hommes ont montré que l'administration orale de kétoconazole (inhibiteur connu de l'activité du CYP 3A dans le foie et la muqueuse intestinale) a multiplié par un facteur allant de 4 à 7 l'exposition systémique au budésonide administré par voie orale. Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante d'un lavement au budésonide et de kétoconazole (et possiblement d'autres dérivés azolés comme le fluconazole, l'itraconazole ou le miconazole) entraîne une augmentation de la disponibilité systémique du budésonide. Voir les Interactions médicamenteuses.

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 corticostéroïdes en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique.

Les glucocorticostéroïdes peuvent causer une élévation de la pression intra-oculaire chez les patients atteints de glaucome.

Grossesse

On doit éviter d'administrer ENTOCORT (budésonide) 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 les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs. De fortes doses de budésonide administrées en sous-cutané 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'homme, 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 corticostéroïdes 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. Par conséquent, avant de prescrire ENTOCORT 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 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 de maladies inflammatoires de l'intestin.

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

Le budésonide est métabolisé principalement par l'isozyme CYP 3A4 du cytochrome P450. L'inhibition de cette enzyme par un agent comme le kétoconazole (et possiblement d'autres dérivés azolés comme le fluconazole, l'itraconazole ou le miconazole), la cyclosporine, la troléandomycine ou l'érythromycine peut, par conséquent, accroître l'exposition systémique 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} (en nmol/L) et de disponibilité générale (en %) 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.

Oméprazole

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet secondaire important attribuable à l'administration d'ENTOCORT (budésonide) n'a été rapporté. Des essais cliniques ont révélé une faible fréquence d'effets secondaires signalés subjectivement chez un total de 247 patients et volontaires sains recevant du budésonide à 2 mg une fois par jour, le matin.

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées étaient des troubles gastro-intestinaux, notamment flatulence, nausées et diarrhée. Ces symptômes ont été observés chez 23 des 247 patients (9 %) recevant 2 mg de budésonide. Des symptômes psychiatriques (insomnie, agitation, anxiété, dépression, dysphorie, labilité émotionnelle, somnolence) ont été signalés par 7 patients (3 %) recevant 2 mg de budésonide, alors que 5 patients (2 %) ont mentionné l'apparition de réactions cutanées (éruptions, prurit).

On a noté que les effets généraux du budésonide sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien étaient proportionnels à la dose. Dans de rares cas, des signes ou des symptômes d'effets généraux des glucocorticostéroïdes, y compris un hypofonctionnement de la glande surrénale, peuvent apparaître suite à l'administration rectale de glucocorticostéroïdes; ces effets dépendent probablement de la dose, de la durée du traitement,

de la prise antérieure ou concomitante d'autres glucocorticostéroïdes et de la sensibilité individuelle. L'administration rectale de budésonide à de fortes concentrations (10 mg/dose) a provoqué une inhibition significative des concentrations de cortisol endogène, évaluée par des mesures des concentrations de cortisol dans le plasma et l'urine.

Des symptômes de sevrage dus à une activité générale réduite peuvent se manifester lorsqu'on cesse ou qu'on diminue l'administration de stéroïdes à action générale.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage aigu avec ENTOCORT (budésonide), même avec de très fortes doses, ne devrait pas représenter un problème clinique. Lorsque les corticostéroïdes à action générale sont utilisés à des doses excessives en traitement prolongé, ils peuvent avoir des effets généraux comme l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction surrénalienne. Si de tels effets se produisent, il faut cesser l'administration d'ENTOCORT conformément aux procédures acceptées pour l'arrêt d'un traitement prolongé avec des stéroïdes oraux. Cependant, la forme posologique (lavement) et la voie d'administration rendent pratiquement impossible tout surdosage prolongé.

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. Le fait de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement éliminera ces effets, mais le rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pourrait être lent et, pendant les périodes de grand stress physiologique (infections graves, traumatismes, interventions chirurgicales, etc.), on conseillera d'administrer des stéroïdes à action générale comme adjuvant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

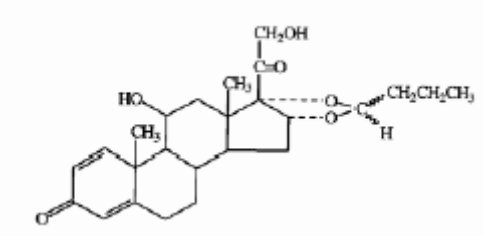
Un lavement à garder ENTOCORT (budésonide) est administré au patient chaque soir pendant 4 semaines. Si le patient n'est pas en rémission après 4 semaines, on peut prolonger la période de traitement pour 4 autres semaines.

On reconstitue le lavement ENTOCORT en ajoutant un comprimé dispersable dans le flacon de solution, après quoi on agite vigoureusement le flacon pendant au moins 10 secondes ou jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissous. Le comprimé se désagrègera rapidement et la suspension deviendra légèrement jaunâtre.

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-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-
,[11 β ,16 α (R)]

et

2. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(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

Le lavement au budésonide à 0,02 mg/mL (I + II) est formé des deux composants suivants :

I - Comprimé dispersable

Chaque comprimé contient :

Budésonide micronisé	2,3 mg
Lactose anhydre	
Riboflavine-5-phosphate de sodium	
Lactose	
Polyvidone, réticulée	
Silice colloïdale	
Stéarate de magnésium	

II - Véhicule

1 mL contient : Chlorure de sodium
 Méthylparaben
 Propylparaben
 Eau purifiée

Recommandations pour la stabilité et la conservation

Conserver entre 15 et 30 °C. Le lavement au budésonide doit être administré immédiatement après sa préparation.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Le lavement à garder ENTOCORT (budésonide) à 0,02 mg/mL est formé de deux composants : un comprimé dispersable et un véhicule. Le lavement est reconstitué immédiatement avant l'usage.

Le volume du lavement reconstitué est de 115 mL. Étant donné que le volume résiduel est d'environ 15 mL, la dose administrée au patient est d'environ 2 mg de budésonide.

Les comprimés sont présentés dans une plaquette alvéolée en aluminium et le véhicule, dans un flacon en polyéthylène doté d'un adaptateur rectal.

Chaque boîte contient 7 comprimés dispersables et 7 véhicules pour lavement.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

ENTOCORT® EN LAVEMENT

Budésonide en lavement

0,02 mg/mL après reconstitution

Veillez lire la présente notice avant d'utiliser le lavement à garder ENTOCORT. Elle a été rédigée par le fabricant du lavement ENTOCORT pour vous aider à tirer le plus grand bienfait possible de ce médicament. Elle contient des renseignements généraux sur le lavement ENTOCORT qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques de votre médecin ou de votre pharmacien.

Pourquoi le lavement ENTOCORT est-il utilisé?

Le lavement ENTOCORT est utilisé pour traiter la colite ulcéreuse localisée dans le rectum et le gros intestin inférieur. La colite ulcéreuse est causée par une inflammation de la paroi intestinale.

Comment le lavement ENTOCORT agit-il?

ENTOCORT appartient à une famille de médicaments appelés glucocorticostéroïdes (un type de cortisone), qui sont utilisés pour réduire l'inflammation.

Le lavement ENTOCORT réduit l'inflammation du gros intestin et du rectum. Après avoir préparé le lavement ENTOCORT, on l'administre directement dans le rectum.

Que dire à mon médecin avant ou pendant que j'utilise le lavement ENTOCORT?

Veillez mentionner à votre médecin :

- Si vous présentez une réaction inhabituelle au budésonide, à tout autre ingrédient du lavement ENTOCORT (comprimé et liquide), comme le lactose et les propyl- et méthylparahydroxybenzoates, ou à tout autre médicament.
- Si vous présentez actuellement une infection (y compris la tuberculose évolutive) ou si vous contractez une infection.
- Si vous avez des problèmes de santé comme une maladie du foie, des problèmes intestinaux (obstructions, perforations, fistules), un diabète, un ulcère à l'estomac, de l'ostéoporose ou du glaucome.
- Tous les médicaments que vous prenez (y compris les stéroïdes) et les médicaments en vente libre.

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.
- Si vos symptômes s'aggravent. N'arrêtez pas de prendre le lavement ENTOCORT jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Le lavement ENTOCORT a été prescrit spécifiquement pour votre état actuel. Ne l'utilisez pas pour d'autres problèmes de santé à moins que votre médecin ne vous demande de le faire.

Ne donnez jamais de ce médicament à une autre personne.

Posologie

La posologie varie d'une personne à l'autre. Suivez les instructions du médecin attentivement. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

Avant d'utiliser ENTOCORT ou tout autre lavement administré par introduction d'un tube rigide, les patients ayant subi une colostomie ou une iléostomie doivent consulter leur médecin.

Le lavement au budésonide doit être administré le soir, avant le coucher.

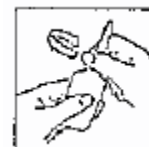
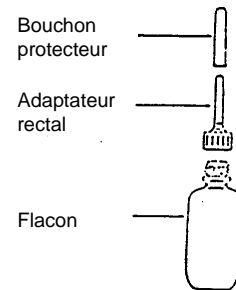
Le lavement au budésonide (0,02 mg/mL) consiste en un comprimé dispersable (I) et une solution (II).

- I. Chaque comprimé dispersable contient : 2,3 mg de budésonide, lactose, colorant (riboflavine-5-phosphate de sodium) et autres composants.
- II. 1 mL de solution contient : chlorure de sodium, agents de conservation (méthylparaben et propylparaben) et jusqu'à 1 mL d'eau purifiée.

Les données sur l'utilisation d'ENTOCORT en lavement chez les enfants sont limitées.

Préparation du lavement

1. Sans enlever le bouchon protecteur, dévissez l'adaptateur rectal du flacon.
2. Retirez un comprimé de l'emballage en papier d'aluminium et déposez-le dans le flacon. **NE PAS AVALER LE COMPRIMÉ.**



3. Revissez l'adaptateur rectal sur le flacon et assurez-vous que le bouchon protecteur est bien en place. Agitez vigoureusement le flacon pendant au moins 10 secondes ou jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissous et que la solution devienne jaunâtre. Le volume final est de 115 mL environ.



Vous trouverez un sac de plastique dans la boîte. Utilisez-le pour vous protéger la main pendant l'administration du lavement.

4. Étendez-vous sur le côté gauche. Agitez le flacon encore une fois avant de retirer le bouchon protecteur. Videz le contenu du flacon dans le rectum.
5. Tournez-vous sur le ventre. Restez dans cette position pendant 5 minutes.
6. Choisissez une position confortable pour dormir. Essayez de retenir le lavement le plus longtemps possible, de préférence toute la nuit.

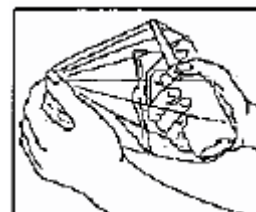
Remarque : Le lavement au budésonide doit être administré immédiatement après sa préparation.



1. Placez la main dans le sac de plastique et saisissez le flacon.



2. Videz-en le contenu dans le rectum.



3. Après l'administration, retirez la main du sac de plastique en ramenant celui-ci par-dessus le flacon.

Surdosage

N'utilisez pas le lavement ENTOCORT plus souvent que le médecin l'a prescrit ou pendant une plus longue période. Si, par accident, vous prenez plus d'ENTOCORT que la dose prescrite à une seule occasion, aucun effet nuisible ne devrait survenir. Si vous prenez trop d'ENTOCORT pendant plus longtemps (pendant des mois ou plus), des effets secondaires peuvent survenir (consultez la section «Quels sont les effets indésirables?»). Si vous croyez que c'est peut-être votre cas, veuillez en discuter avec votre médecin.

Si vous oubliez de prendre une dose

Si, à l'occasion, vous oubliez de prendre une dose de lavement ENTOCORT, il n'est pas nécessaire de prendre la dose manquante. Vous n'avez qu'à prendre la prochaine dose, tel que prescrite.

Quels sont les effets indésirables?

Les effets secondaires qui peuvent être ressentis à l'emploi du lavement ENTOCORT sont habituellement légers. Cependant, assurez-vous de mentionner à votre médecin si l'un des effets suivants vous incommode :

Effets secondaires fréquents : troubles digestifs (p. ex. gaz dans l'estomac ou l'intestin), nausées, diarrhée, éruptions cutanées et/ou démangeaisons.

Effets secondaires peu fréquents : agitation, insomnie et, dans de très rares cas, réactions allergiques graves comportant des symptômes tels qu'éruptions cutanées, enflure des tissus et/ou difficulté à respirer.

Communiquez avec votre médecin si vous présentez d'autres effets inhabituels à l'emploi d'ENTOCORT en lavement.

Comment doit-on entreposer le lavement ENTOCORT?

Conservez les comprimés et le liquide à la température ambiante (inférieure à 30 °C).

Gardez toujours le lavement ENTOCORT, y compris les sacs de plastique, dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Remarque :

Cette notice vous indique certains des cas où vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans la notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes sur ENTOCORT en lavement.

REMARQUE : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS renferment l'information la plus récente qui était disponible au moment de l'impression de la présente 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 (en français)
1-800-668-6000 (en anglais)

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

© AstraZeneca 2000, 2009

AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, Ontario
L4Y1M4

Dernière révision : 2 mars 2009

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Après 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 ou la peau, le budésonide n'est pas ou presque pas métabolisé en raison de faibles quantités du système enzymatique (cytochrome P450), responsable du métabolisme du budésonide dans ces organes.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Mode d'action

Le mode d'action exact des glucocorticostéroïdes dans le traitement de la colite ulcéreuse n'est pas encore entièrement compris. Les actions anti-inflammatoires, comme le blocage de l'afflux des cellules inflammatoires et l'inhibition de la libération des médiateurs inflammatoires par le blocage de la voie de l'acide arachidonique, sont probablement importantes. Il semble que l'effet anti-inflammatoire des lavements à base de glucocorticostéroïdes soit principalement local.

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 moins de 24 heures après l'administration.

Pharmacocinétique

Absorption

Le tableau suivant résume les propriétés pharmacocinétiques du budésonide après une administration rectale (moyennes et écarts types y sont indiqués).

N ^{bre} de sujets/patients	Diagnostic	Dose (mg)	Polysorbate	Disponibilité générale (%)	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)
5	C.U. ¹	2	+	-	2,5 ± 1,4	1,5 ± 0,9
15	Sains	2	-	15 ± 12	3,0 ± 2,0	1,3 ± 0,4
15	Sains	2	+	16 ± 11	3,3 ± 1,9	1,3 ± 0,3
24	C.U.	2	-	-	2,1 ± 1,2 ²	1,3 ± 0,6 ²
24	C.U.	2	-	-	2,5 ± 1,7 ³	1,2 ± 0,4 ³

¹Colite ulcéreuse

²Après la première dose

³Après 4 semaines de traitement

Le budésonide présente un volume de distribution important (3 L/kg) et un taux considérable (88 %) de liaison aux protéines plasmatiques en comparaison avec les 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.

Métabolisme et excrétion

Après l'administration intraveineuse, la demi-vie du budésonide est de 2 à 3 heures chez les adultes et plus courte, soit 1,5 heure, chez les enfants; elle atteint des valeurs presque identiques après une administration rectale. Après l'administration rectale d'un lavement au budésonide à 2 mg, l'absorption du médicament chez des sujets sains s'effectue rapidement et elle est généralement complète moins de 3 heures après l'administration. La concentration plasmatique moyenne maximale après une administration rectale est de 3,0 ± 2,0 nmol/L, et est atteinte moins de 1,5 heure après l'administration. On a obtenu des résultats similaires chez des patients souffrant de colite ulcéreuse distale.

Le budésonide a une clairance générale élevée (0,9 à 1,4 L/min) en comparaison avec les autres glucocorticostéroïdes. Après une administration orale, le médicament est grandement et rapidement absorbé, mais la disponibilité générale n'est que de 10 à 13 %. La disponibilité générale du budésonide après une administration rectale présente des valeurs similaires (15 ± 12 %). La variabilité de la disponibilité générale, d'un sujet à l'autre, est plus élevée après une administration rectale qu'après une administration orale, ce qui peut s'expliquer par une circulation différente dans le système porte hépatique en raison de variations d'une personne à l'autre dans le retour veineux rectal ainsi que par une différence dans la dégradation microbienne du budésonide. Cependant, ces différences ont probablement une

influence clinique mineure sur l'efficacité étant donné que l'effet du budésonide est surtout local. Le rapport favorable entre son activité anti-inflammatoire locale et son activité générale est sans doute dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie.

Chez des volontaires qui avaient inhalé une dose de budésonide tritié, on a retrouvé $31,8 \pm 7,5$ % de la dose administrée dans l'urine et $15,1 \pm 4,3$ % dans les fèces dans les 96 heures après l'administration. Chez les sujets qui avaient pris le composé par voie orale, on a recouvré $45,0 \pm 5,0$ % 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 6β -hydroxybudésonide et la 16α -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 chronique 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, en sous-cutané, en épicutané et par inhalation. La plupart de ces études ont été menées sur des rats et des chiens. Aucune étude de toxicologie n'a été effectuée sur le budésonide administré par voie rectale.

Toxicité aiguë

Le tableau suivant résume les études sur la toxicité aiguë menées avec le budésonide à la suite d'une administration orale et en sous-cutané.

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.	$15,1 \pm 4,4$
Rat	Femelle	s.c.	$20,3 \pm 7,1$
Rat	Mâle	p.o.	≈ 400

Les animaux qui ont survécu présentaient une diminution marquée de gain pondéral.

Toxicité après l'administration répétée de budésonide

Le tableau 2 résume les renseignements sur la toxicité tirés d'études au cours desquelles des doses répétées de budésonide ont été administrées par voie orale, en sous-cutané et par inhalation à des rats, des lapins et des chiens.

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 mg/kg, 0,05 mg/kg et 0,1 mg/kg 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 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 rats 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.

Tableau 2. Toxicité après l'administration répétée de budésonide à des rats, des lapins et des chiens.

Animal		N ^{bre} par groupe et par sexe	Nbre de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Espèce	Race			mg/kg	mg/animal			
Rat	Sprague-Dawley	6 mâles 6 femelles	4	0,05 0,5 5,0 50,0		p.o.	1 mois	Atrophie des glandes surrénales et du système lymphatique. Ulcération gastrique.
Rat	Wistar	10 mâles 10 femelles	3	0,02 0,10 0,2-0,5		inhalation	3 mois	Alopécie reliée à la dose. Baisse reliée 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	0,005 0,01 0,05		inhalation	12 mois	Comme ci-dessus.
Lapin	New Zealand White	3 mâles 3 femelles	2		0,025 0,1	s.c.	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	0,01 0,1 1,0		p.o.	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.

Animal		N ^{bre} par groupe et par sexe	Nbre de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Espèce	Race			mg/kg	mg/animal			
Chien	Beagle	2 mâles 2 femelles	3	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 l'appareil respiratoire.
Chien	Beagle	5 mâles 5 femelles	3		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		0,20 0,60 2,00	inhalation	12 mois	Dose élevée – obésité, alopecie, on n'a décelé la présence d'aucun cycle œstral chez les femelles. Effets stéroïdes généraux - atrophie du système lymphatique et des surrénales..
Tous les effets observés correspondaient aux effets attendus d'une exposition prolongée aux corticostéroïdes.								

Pouvoir cancérogène

On a évalué le potentiel cancérogène 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 fut 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 reliée 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 cancérogène.

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

On a effectué trois études de cancérogenèse sur 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 de cancérogenèse 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 de cancérogenèse 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 corporel exposé à de fortes concentrations de budésonide après une administration orale et/ou rectale du médicament.

L'administration orale d'une dose de 50 µg/kg de budésonide à des rats pendant 1 mois a entraîné une atrophie du thymus. Après l'administration de 500 µg/kg, on a également noté une atrophie de la rate et des glandes surrénales ainsi qu'un dépôt de lipides dans le foie, soit des effets caractéristiques des glucocorticostéroïdes. Aucun effet indésirable sur le tractus gastro-intestinal n'a été observé. Cependant, à 5000 µg/kg, on a remarqué des ulcérations et des saignements dans le tube digestif 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 altérations stomacales similaires 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 altérations stomacales ont été observées chez les souris des deux sexes recevant la dose de 50 µg/kg. Cependant, on n'a rapporté aucune lésion stomacale parmi les souris mâles recevant la dose élevée (700 µg/kg). Quelques animaux du groupe témoin ont également été affectés.

Aucun examen histologique n'a été effectué au cours de ces deux études. 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, on a signalé des effets comme l'atrophie des organes lymphoïdes et une numération lymphocytaire réduite après l'administration d'une dose de 50 µg/kg (dose élevée). Un examen histologique a révélé l'absence d'hyperplasie du canal cholédoque dans le foie. Cet effet est généralement caractéristique des glucocorticoides. L'hyperplasie du canal cholédoque se retrouve normalement chez le rat sénescant. On n'a noté aucun effet indésirable sur le tractus gastro-intestinal à 50 µg/kg.

Après l'administration par voie orale de budésonide à des chiens pendant 1 mois, on a rapporté une atrophie des glandes surrénales et des organes lymphoïdes à 100 µg/kg, mais pas à 10 µg/kg. À 100 µg/kg, on a noté une légère augmentation du volume hépatique et un dépôt accru de glycogène. Aucun effet indésirable n'a été noté sur le tractus gastro-intestinal. Une étude de 12 mois sur le budésonide par inhalation orale chez le chien (doses entre 20 et 200 µg/kg) a montré une baisse proportionnelle à la dose du cortisol plasmatique. On a signalé une atrophie des organes lymphoïdes et des glandes surrénales à des doses de 60 et 200 µg/kg. Une augmentation du poids du foie et un dépôt de glycogène ont été observés à 200 µg/kg. Aucune dose n'a entraîné d'effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal.

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.

Danielsson Å, Hellers G, Lyrenäs E, Löfberg R, Nilsson Å, Olsson O, Olsson S-Å, Persson T, Salde L, Naesdal J, Stenstam M, Willén R.

A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:987-992.

Danielsson Å, Löfberg R, Persson T, Salde L, Schiöler R, Suhr O, Willén R.

A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:9-12.

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.

Löfberg R. et al.

Budesonide versus prednisolone enema in active distal ulcerative colitis. A comparative eight week study. *Gut* 1993;34(Suppl 1):T162.