

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

<sup>Pr</sup>**ENTOCORT® EN LAVEMENT**

Comprimés dispersibles de budésonide  
Lavement, budésonide à 0,02 mg/mL après reconstitution, voie rectale  
Glucocorticostéroïde

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfeldern  
Allemagne

Importé et distribué par :  
C.R.I.  
Burlington, ON  
L7N 3G2

Date d'autorisation initiale :  
1994, NO, 25

Date de révision :  
2023, MR, 31

Numéro de contrôle de la présentation : 268828

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité

2023-03

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ....	10
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	10
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	10
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>10</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	10
9.3	Interactions médicament-comportement.....	11
9.4	Interactions médicament-médicament .....	11
9.5	Interactions médicament-aliment.....	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	11
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>11</b>
10.1	Mode d'action .....	11
10.2	Pharmacodynamie .....	12
10.3	Pharmacocinétique .....	12
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>14</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>15</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	16
	Colite ulcéreuse distale .....	16
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	16
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>16</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>		<b>21</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ENTOCORT EN LAVEMENT (comprimés dispersibles de budésonide) est indiqué pour :

- le traitement de la colite ulcéreuse distale (rectum, côlon sigmoïde et côlon descendant).

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Les comprimés dispersibles de budésonide sont contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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 récentes et de fistules de tout genre, y compris celles se développant à partir d'abcès;
- infections fongiques, bactériennes ou virales locales ou généralisées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Immunitaire](#));
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- tuberculose évolutive.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Sans objet.

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### **4.3 Reconstitution**

On reconstitue ENTOCORT EN LAVEMENT (comprimés dispersibles de budésonide) en ajoutant un comprimé dispersible dans le flacon de solution, après quoi on agite vigoureusement le flacon pendant au moins 15 secondes ou jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissous. Le comprimé se désagrègera rapidement et la suspension deviendra légèrement jaunâtre.

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 Dose omise

Si les patients oublient de prendre une dose d'ENCOCORT EN LAVEMENT, il faut leur indiquer de ne pas prendre la dose oubliée, mais de prendre la dose habituelle suivante au moment prévu.

### 5 SURDOSAGE

Un surdosage aigu avec ENTOCORT EN LAVEMENT (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 EN LAVEMENT 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.

Si, par mégarde, une grande quantité de comprimés dispersibles ENTOCORT EN LAVEMENT est prise par voie orale, le traitement consiste en un lavage gastrique immédiat ou l'induction de vomissements, suivi(s) d'un traitement symptomatique et de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie rectale	Lavement, budésonide à 0,02 mg/mL après reconstitution est formé des deux composants suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• Comprimé dispersible (2,3 mg)</li><li>• Véhicule (115 mL)</li></ul>	<u>Comprimé dispersible</u> Crospovidone (polyvidone, réticulée) Dioxyde de silicium Lactose Lactose anhydre Riboflavine-5'-phosphate de sodium anhydre Stéarate de magnésium  <u>Véhicule</u> Chlorure de sodium Eau Méthylparabène Propylparabène

### Description

L'ENTOCORT EN LAVEMENT (budésonide) à 0,02 mg/mL est formé de deux composants : un comprimé dispersible 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. Des buses emballées individuellement (applicateur de lavement) sont également fournies.

Chaque boîte contient sept comprimés dispersibles, sept véhicules pour lavement, sept buses (applicateur de lavement) et sept sacs en plastique à utiliser lors de l'administration du lavement.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Aux doses recommandées, le lavement au 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 considérablement moins prononcés par rapport au lavement à la 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 aux corticostéroïdes 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.

#### **Co-administration avec inhibiteurs des CYP 3A**

Des études *in vivo* chez des hommes ont démontré 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 quatre à sept 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 d'inhibiteurs de l'activité du CYP 3A, comme le kétoconazole et des produits contenant du cobicistat (et possiblement d'autres dérivés azolés comme le fluconazole, l'itraconazole ou le miconazole) entraîne une augmentation de la disponibilité systémique du budésonide. Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être la plus longue possible (voir 9 Interactions médicamenteuses, [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

#### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

#### **Dépendance/tolérance**

Certains patients ressentent des malaises généraux 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.

#### **Endocrinien/métabolisme**

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 EN LAVEMENT (budésonide), en raison de la possibilité que des troubles de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) surviennent chez ces patients. La dose du stéroïde à action générale doit être réduite prudemment.

L'aggravation du diabète sucré ou la stimulation de manifestations de diabète sucré latent peuvent être causées par le traitement aux corticostéroïdes.

#### **Gastro-intestinal**

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.

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

#### **Hématologique**

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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.

### **Hypersensibilité**

Des réactions allergiques, y compris des réactions pouvant mettre la vie en danger, ont été rapportées pendant l'utilisation du budésonide (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). La prise d'ENTOCORT doit être arrêtée en cas de réactions allergiques (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

### **Immunitaire**

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 groupe d'immunoglobulines (IVIG), au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on pourra envisager un traitement antiviral.

Le passage d'un traitement avec des glucocorticostéroïdes à action générale dont l'effet systémique est plus important à un traitement avec ENTOCORT EN LAVEMENT peut parfois mettre au jour des manifestations allergiques, p. ex. : la rhinite et l'eczéma, auparavant maîtrisées par l'agent à action générale.

### **Ophtalmologique**

Des troubles visuels peuvent survenir lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choroïdopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Les glucocorticostéroïdes peuvent causer une élévation de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Comme la fonction surrénale peut être supprimée, un test de stimulation à l'ACTH pour le diagnostic de l'insuffisance hypophysaire pourrait produire des résultats faux (faibles valeurs).



## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On doit éviter d'administrer ENTOCORT EN LAVEMENT (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 (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). 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 corticostéroïdes pendant leur grossesse.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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 EN LAVEMENT. Par conséquent, avant de prescrire ENTOCORT EN LAVEMENT aux mères qui allaitent, on doit évaluer les avantages escomptés par rapport aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Sans objet.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables systémiques connus liés aux corticostéroïdes comprennent, sans s'y limiter, l'hypercorticisme, la suppression surrénale, l'immunosuppression, la diminution de la densité minérale osseuse, la cataracte, le glaucome, le retard de croissance et, rarement, les effets psychiatriques/comportementaux. Ces effets secondaires dépendent souvent de la posologie et de la durée du traitement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Aucun effet secondaire important attribuable à l'administration d'ENTOCORT EN LAVEMENT (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 effets indésirables le plus fréquemment rapportés 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 sept patients (3 %) recevant 2 mg de budésonide, alors que cinq patients (2 %) ont mentionné l'apparition de réactions cutanées (éruptions, urticaire).

On a noté que les effets généraux du budésonide sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-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 survenir à la suite de 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 considérable 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.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Sans objet.

### **8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique et autres réactions allergiques (angioœdème, œdème de Quincke, exanthème, urticaire)

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des 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.

Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter considérablement la concentration plasmatique de budésonide. Par conséquent, leur utilisation concomitante doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Les œstrogènes ou les contraceptifs oraux peuvent également augmenter la concentration plasmatique de budésonide.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Des changements de comportement tels que la nervosité, l'insomnie, l'anxiété, l'agressivité et les sautes d'humeur ont été rapportés.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Contraceptifs oraux

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 mcg/150 mcg), 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.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : 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 des produits contenant du cobicistat (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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Co-administration avec inhibiteurs des CYP 3A).

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<sub>max</sub> (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.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'ingrédient actif d'ENTOCORT EN LAVEMENT, le budésonide, est un puissant glucocorticostéroïde de synthèse non halogéné, doté d'une forte activité locale et d'une faible activité générale. ENTOCORT EN LAVEMENT exerce un puissant effet anti-inflammatoire local.

Le rapport favorable entre son activité anti-inflammatoire locale et son activité générale est dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, à son métabolisme de premier passage important 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 (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 HHS, par exemple. Aux doses recommandées, l'inhibition du cortisol plasmatique attribuée au lavement au budésonide est légère ou inexistante.

### *Effet sur les paramètres hématologiques*

Dans les quatre à six 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.

## 10.3 Pharmacocinétique

### **Absorption**

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 trois 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  $15 \pm 12$  %. Sa demi-vie plasmatique après une administration rectale se situe entre deux et trois heures chez les adultes.

La demi-vie plasmatique est presque identique après une administration par voie rectale ou par voie intraveineuse. Après l'administration intraveineuse, la demi-vie du budésonide est de deux à trois heures chez les adultes et plus courte, soit 1,5 heure, chez les enfants.

Le tableau 2 suivant résume les propriétés pharmacocinétiques du budésonide après une administration rectale (moyennes et écarts types  $\gamma$  sont indiqués).

**Tableau 2 - Pharmacocinétique du budésonide après une administration rectale**

N <sup>bre</sup> de sujets/patients	Diagnostic	Dose (mg)	Polysorbate	Disponibilité générale (%)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	T <sub>max</sub> (h)
5	C.U. <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	1,3 ± 0,6 <sup>2</sup>
24	C.U.	2	-	-	2,5 ± 1,7 <sup>3</sup>	1,2 ± 0,4 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Colite ulcéreuse<sup>2</sup>Après la première dose<sup>3</sup>Après quatre semaines de traitement**Distribution**

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**

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 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone, équivaut à moins de 1 % de celle du budésonide. Le budésonide est métabolisé principalement par l'isozyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

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, à son métabolisme de premier passage important et à sa courte demi-vie.

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. L'activité glucocorticostéroïde de deux métabolites importants, le 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone, 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.

## **Élimination**

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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

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

## **12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas d'instructions de manipulation spéciale pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

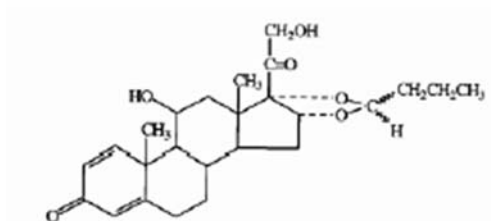
Nom propre : budésonide

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 $\beta$ ,16 $\alpha$  (R)]  
et
2. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-, [11 $\beta$ ,16 $\alpha$  (S)]

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>  
430,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le budésonide est un glucocorticostéroïde non halogéné consistant en un mélange 1:1 de deux épimères, 22R et 22 S. 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.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Colite ulcéreuse distale

Les données des études cliniques pour lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

Le tableau 3 résume les études sur la toxicité aiguë menées avec le budésonide à la suite d'une administration orale et en sous-cutané.

**Tableau 3 - Toxicité aiguë du budésonide chez les souris et les rats**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (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 gain pondéral.

#### Toxicité après l'administration répétée de budésonide

Le tableau 4 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.



**Tableau 4 - Toxicité après l'administration répétée de budésonide à des rats, des lapins et des chiens**

Animal Espèce, Race	N <sup>bre</sup> par groupe et par sexe	N <sup>bre</sup> de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
			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.
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.

Animal Espèce, Race	N <sup>bre</sup> par groupe et par sexe	N <sup>bre</sup> de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
			mg/kg	mg/animal			
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, alopécie, 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.							

**Cancérogénicité :** 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<sup>®</sup>-1, dans leur approvisionnement en eau, à des niveaux posologiques de 10, 50 et 200 mcg/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 mcg/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 mcg/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 mcg/kg de budésonide à des rats pendant un mois a entraîné une atrophie du thymus. Après l'administration de 500 mcg/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 mcg/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 mcg/kg) et chez un des dix rats recevant la dose élevée (700 mcg/kg), après l'administration de budésonide, dans l'eau destinée à des rats, pendant trois 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 trois 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 mcg/kg mais des altérations stomacales ont été observées chez les souris des deux sexes recevant la dose de 50 mcg/kg. Cependant, on n'a rapporté aucune lésion stomacale parmi les souris mâles recevant la dose élevée (700 mcg/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 mcg/kg (dose élevée). Un examen histologique a révélé l'absence d'hyperplasie du canal cholédoque dans le foie. Cet effet est généralement caractéristique des glucocorticostéroïdes. L'hyperplasie du canal cholédoque se retrouve normalement chez le rat sénéscent. On n'a noté aucun effet indésirable sur le tractus gastro-intestinal à 50 mcg/kg.

Après l'administration par voie orale de budésonide à des chiens pendant un mois, on a rapporté une atrophie des glandes surrénales et des organes lymphoïdes à 100 mcg/kg, mais pas à 10 mcg/kg. À 100 mcg/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 mcg/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 mcg/kg. Une augmentation du poids du foie et un dépôt de glycogène ont été observés à 200 mcg/kg. Aucune dose n'a entraîné d'effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal.

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

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Effets sur la grossesse

*Rate*

Des doses quotidiennes de 20, 100 et 500 mcg/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 mcg/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 budésônide exerce un effet sur le développement du fœtus, quelle que soit la dose.

*Lapine*

Des doses quotidiennes de 5, 25 et 125 mcg/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 budésônide 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 neuf semaines avant la période d'accouplement et pendant celle-ci. Les rates ont reçu les mêmes doses pendant les deux 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### PrENTOCORT® EN LAVEMENT

#### Comprimés dispersibles de budésonide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ENTOCORT EN LAVEMENT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ENTOCORT EN LAVEMENT**.

#### **Pourquoi utilise-t-on ENTOCORT EN LAVEMENT?**

ENTOCORT EN LAVEMENT est utilisé pour traiter l'inflammation et les ulcères dans

- le gros intestin (côlon) et
- le rectum

ENTOCORT EN LAVEMENT n'est pas indiqué pour les enfants de moins de 18 ans.

#### **Comment ENTOCORT EN LAVEMENT agit-il?**

ENTOCORT EN LAVEMENT est un anti-inflammatoire de la famille des corticostéroïdes. ENTOCORT EN LAVEMENT aide à réduire une inflammation locale.

ENTOCORT EN LAVEMENT agit en

- inhibant la production de substances qui causent l'inflammation
- limitant les processus qui causent l'inflammation

#### **Quels sont les ingrédients de ENTOCORT EN LAVEMENT?**

*Comprimés dispersibles :*

Ingrédient médicamenteux : budésonide

Ingrédients non médicamenteux : crospovidone, dioxyde de silicium, lactose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, riboflavine-5-phosphate de sodium

*Véhicule (solution) :*

Ingrédients non médicamenteux : méthylparabène, propylparabène, chlorure de sodium, eau purifiée

#### **ENTOCORT EN LAVEMENT est disponible sous la forme posologique suivante :**

Comprimé dispersible à 2,3 mg et solution de 115 mL; 0,02 mg/mL de budésonide en lavement, après reconstitution (mixte).

#### **N'utilisez pas ENTOCORT EN LAVEMENT dans les cas suivants :**

- si vous souffrez des problèmes intestinaux qui suivent :
  - des perforations dans les intestins
  - une obstruction des intestins
  - une intervention chirurgicale récente pour réparer une barrière intestinale
  - des segments des intestins en torsion et/ou tubulaires (fistules)

- des lésions, abcès ou infections dans les intestins
- si vous avez une infection touchant n'importe quelle autre partie du corps
- si vous êtes atteint de tuberculose
- si vous êtes allergique au budésonide ou à l'un des ingrédients d'ENTOCORT EN LAVEMENT

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ENTOCORT EN LAVEMENT, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :
  - stéroïdes
  - inhibiteurs des CYP3A, y compris des agents antifongiques (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole). Ces médicaments pourraient amplifier les effets d'ENTOCORT EN LAVEMENT.
  - acide acétylsalicylique (Aspirine®). Consultez votre médecin si vous souffrez d'un trouble sanguin qui empêche votre sang de coaguler adéquatement.
- si vous êtes sur le point de subir ou que vous prévoyez de subir **toute** opération
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si l'ENTOCORT EN LAVEMENT peut nuire à la santé de votre futur bébé. Votre médecin décidera si les bénéfices de vous prescrire l'ENTOCORT EN LAVEMENT l'emportent sur les risques possibles pour le futur bébé.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. ENTOCORT EN LAVEMENT est excrété dans le lait maternel.
- si vous avez une affection qui cause de l'inflammation des filtres situés dans les reins
- si vous souffrez d'une maladie du foie
- si vous souffrez de diverticulose (une affection causant de l'inflammation dans certains segments des intestins)
- si vous avez des os fragiles. ENTOCORT EN LAVEMENT peut causer une diminution de la densité osseuse entraînant de l'ostéoporose.
- si vous souffrez de faiblesse musculaire
- si vous souffrez de thrombophlébite (une affection causant de l'inflammation dans une veine due à un caillot sanguin)
- si vous souffrez de glaucome. ENTOCORT EN LAVEMENT peut aggraver votre glaucome en augmentant la pression dans vos yeux.
- si vous êtes diabétique. ENTOCORT EN LAVEMENT peut aggraver votre diabète.
- si vous souffrez d'hypertension
- si vous souffrez d'une hyperactivité de la glande thyroïde
- si vous avez eu des problèmes de santé mentale
- si vous avez des allergies ou des réactions cutanées (éruption cutanée)
- si vous avez eu des ulcères dans votre estomac ou intestins ou présenté une obstruction dans l'intestin
- si vous souffrez d'un trouble cardiaque comme :
  - une réduction de la capacité du cœur à pomper le sang
  - des lésions dans les vaisseaux sanguins du tissu cardiaque

## Autres mises en garde

Un traitement par ENTOCORT EN LAVEMENT peut augmenter votre risque de développer certains effets secondaires, y compris :

- **Problèmes oculaires** : ENTOCORT EN LAVEMENT peut causer de graves problèmes oculaires tels que des cataractes (vision floue), du glaucome (pression élevée dans les yeux) ou des maladies rares qui causent une accumulation de liquide dans les yeux. Avisez votre médecin immédiatement si votre vision devient floue ou diminue, ou si vous remarquez d'autres changements dans votre vision.
- **Infections** : ENTOCORT EN LAVEMENT peut provoquer de nouvelles infections qui pourraient être difficiles à détecter. Communiquez avec votre médecin si vous pensez avoir été exposé à la varicelle ou à la rougeole.

Passage d'autres médicaments stéroïdiens à ENTOCORT EN LAVEMENT :

- ENTOCORT EN LAVEMENT peut provoquer des réactions allergiques (rougeurs de la peau accompagnées de démangeaisons, écoulement nasal et congestion) précédemment maîtrisées par l'utilisation d'autres médicaments stéroïdiens.
- Si votre traitement par d'autres médicaments stéroïdiens est remplacé par ENTOCORT EN LAVEMENT, il se pourrait que la fonction des glandes surrénales, responsables de la production de cortisol, soit réduite. Cela peut entraîner une diminution de la production d'hormones par votre corps.
- Si votre traitement par des comprimés de « cortisone » est remplacé par ENTOCORT EN LAVEMENT, il se pourrait que les symptômes que vous avez ressentis quand vous avez commencé à prendre de la « cortisone » (éruptions cutanées, douleurs musculaires ou articulaires) reviennent temporairement. Si ces symptômes vous incommode, ou si vous en avez d'autres comme des maux de tête, de la fatigue, des nausées ou des vomissements, veuillez communiquer avec votre médecin.

### Arrêt du traitement

Vous pourriez éprouver certains effets secondaires après l'arrêt du traitement. Consultez votre médecin avant d'arrêter de prendre ENTOCORT EN LAVEMENT. Vous pourriez éprouver les symptômes suivants lorsque vous arrêtez soudainement le traitement :

- douleurs musculaires et articulaires
- fatigue
- maux de tête
- nausées
- vomissements

Vous ne devez pas manger de pamplemousse ni boire de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ENTOCORT EN LAVEMENT. Cela peut modifier le fonctionnement d'ENTOCORT EN LAVEMENT.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

## Les produits suivants pourraient interagir avec ENTOCORT EN LAVEMENT :

- estrogènes et contraceptifs oraux
- médicaments utilisés pour combattre les infections fongiques, tels que kétoconazole, fluconazole, itraconazole et miconazole
- médicaments pour traiter l'infection à VIH tels que ritonavir, cobicistat
- cyclosporine, utilisée comme suppresseur du système immunitaire
- érythromycine, troléandomycine, utilisées pour combattre les infections bactériennes

## Comment utiliser ENTOCORT EN LAVEMENT?

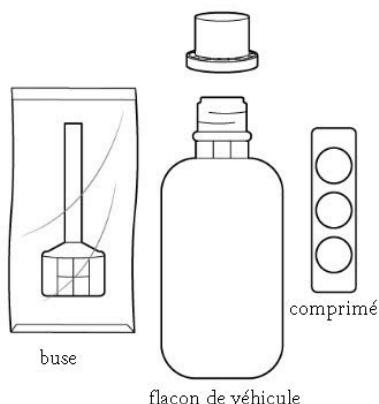
- N'arrêtez pas d'utiliser ENTOCORT EN LAVEMENT même si vous commencez à vous sentir mieux. Votre médecin vous dira quand arrêter de prendre ENTOCORT EN LAVEMENT.
- ENTOCORT EN LAVEMENT a été prescrit spécifiquement pour votre affection actuelle. Ne l'utilisez pas pour d'autres problèmes, sauf sur indication de votre médecin.
- Ne partagez jamais vos médicaments avec une autre personne.
- Avant d'utiliser ceci, ou tout autre lavement administré par introduction d'un tube rigide, les patients ayant subi une colostomie ou une iléostomie doivent consulter leur médecin.
- Suivez attentivement les instructions de votre médecin. Elles pourraient être différentes des renseignements fournis dans ce dépliant.
- ENTOCORT EN LAVEMENT est un « lavement de rétention ». Cela signifie que la solution doit être conservée dans le rectum le plus longtemps possible. Plus elle y reste longtemps, plus elle a de temps pour agir et meilleurs devraient être les résultats.

## Dose habituelle

- Administrer une fois par jour, le soir avant le coucher.
- Votre traitement devrait durer 4 semaines, mais votre médecin peut prolonger le traitement jusqu'à 8 semaines.

La trousse de l'ENTOCORT EN LAVEMENT contient (**Figure 1**) :

**Figure 1**





- 7 comprimés dispersibles emballés dans du papier aluminium, dans une petite boîte
- 7 flacons de plastique contenant une solution
- 7 buses (applicateur de lavement)
- 7 sacs de plastique à utiliser pendant le lavement

### Comment préparer ENTOCORT EN LAVEMENT pour son utilisation

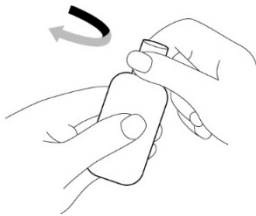
1. Dévissez le bouchon de l'une des flacons en plastique
2. Retirez l'un des comprimés dispersibles de sa bande d'aluminium et déposez le comprimé dans un flacon, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 2**).

**Figure 2**



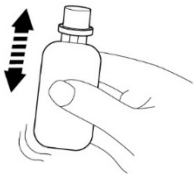
3. Remettez le bouchon sur le flacon et vissez fermement en tournant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 3**).

**Figure 3**



4. Agitez bien le flacon pendant au moins 15 secondes, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 4**), ou jusqu'à ce que vous ne puissiez plus voir le comprimé dans la solution. La solution devrait être légèrement jaunâtre.

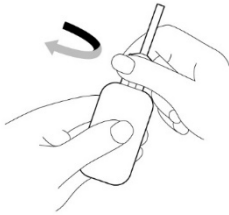
**Figure 4**



5. Dévissez le bouchon et retirez le bouchon du flacon.

6. Déballez **une** buse de la pochette étiquetée « Applicateur de lavement ». Vissez fermement la buse sur le flacon en tournant la buse dans le sens des aiguilles d'une montre, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 5**).

**Figure 5**



7. Le lavement est maintenant prêt et doit être utilisé immédiatement.

### **Insérer le lavement dans votre rectum**

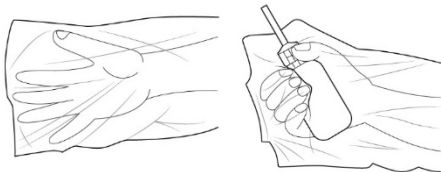
#### *Renseignements importants :*

- La buse peut être lubrifiée avec de la vaseline si l'utilisation est inconfortable.
- Vous trouverez plus confortable d'utiliser ENTOCORT EN LAVEMENT si vous videz vos intestins et votre vessie avant de l'utiliser.
- ENTOCORT EN LAVEMENT peut tacher votre literie. Il est préférable de protéger votre literie avec une feuille de plastique au cas où de la solution serait renversée.

Pour insérer le lavement dans votre rectum, suivez les instructions ci-dessous :

1. Déshabillez-vous de la taille vers le bas, puis allongez-vous sur le côté. Choisissez le côté le plus confortable. Essayez de vous allonger de manière à ce que vos fesses soient légèrement plus hautes que le reste de votre corps. Par exemple, vous pouvez surélever la base du lit sur des blocs ou placer un ou deux oreillers sous vos fesses. Cela aidera à garder la solution dans votre rectum.
2. Si vous le souhaitez, tenez le flacon à l'aide de l'un des sacs en plastique, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 6**). Cette utilisation du sac en plastique est facultative.

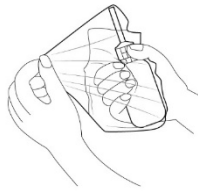
**Figure 6**



3. Secouez à nouveau le flacon.
4. Insérez doucement la buse dans votre rectum aussi loin que possible sans perte de confort.

5. Pressez le flacon, cela poussera la plupart de la solution dans votre rectum. Cependant, vous ne pourrez pas vider tout le flacon. Il a été conçu pour conserver un peu de solution après son utilisation.
6. Retirez ensuite la buse de votre rectum.
7. Si vous avez utilisé un sac en plastique, retirez-le de votre main en le tirant vers l'avant sur le flacon. Cela laissera le flacon à l'intérieur du sac, prête à être jetée, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 7**).

**Figure 7**



8. Roulez sur votre ventre. Restez dans cette position pendant cinq minutes pour empêcher toute solution de sortir de votre rectum.
9. Ensuite, trouvez une position confortable pour dormir qui vous aide à garder la solution dans votre rectum le plus longtemps possible. Plus elle y reste longtemps, plus elle a de temps pour agir et meilleurs devraient être les résultats.

### **Surdose**

N'utilisez pas ENTOCORT EN LAVEMENT plus souvent que le médecin l'a prescrit ou pendant une plus longue période. Si, par accident, vous prenez plus d'ENTOCORT EN LAVEMENT que la dose prescrite à une seule occasion, aucun effet nuisible ne devrait survenir. Si vous prenez trop d'ENTOCORT EN LAVEMENT pendant plus longtemps (pendant des mois ou plus), des effets secondaires peuvent survenir (voir Effets secondaires graves et mesures à prendre). Si vous croyez que c'est peut-être votre cas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ENTOCORT EN LAVEMENT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENTOCORT EN LAVEMENT, il n'est pas nécessaire de prendre la dose oubliée. Vous n'avez qu'à prendre la prochaine dose, tel que prescrite. Ne prenez pas deux doses en même temps.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENTOCORT EN LAVEMENT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ENTOCORT EN LAVEMENT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents d'ENTOCORT EN LAVEMENT sont :

- Douleurs à l'estomac ou aux intestins
  - gaz dans l'estomac ou les intestins
  - nausées
  - diarrhée

Les autres effets secondaires possibles d'ENTOCORT EN LAVEMENT sont :

- agitation
- insomnie ou envie de dormir
- décoloration de la peau
  - éruption cutanée
  - taches rouges avec sensation de brûlure, démangeaisons ou picotements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>			
<b>Changements comportementaux</b> comme dépression, anxiété, sautes d'humeur et sentiment de malaise	✓		
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Mouvements involontaires ou extrême agitation</b> pouvant être accompagnée de spasmes ou de contractions musculaires	✓		
<b>Opacification de la lentille naturelle de l'œil, y compris le dos de la lentille</b> , menant à vision trouble		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques graves</b> comportant des symptômes tels qu'éruptions cutanées, enflure des tissus et/ou difficulté à respirer			✓
<b>INCONNU</b>			
<b>Réaction d'hypersensibilité</b> : Réaction allergique pouvant entraîner une enflure du visage, en particulier des paupières, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Conservez les comprimés et la solution à la température ambiante (15 à 30 °C). Ne préparez pas et n'utilisez pas ENTOCORT EN LAVEMENT après la date limite indiquée sur la boîte.

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

#### **Pour en savoir plus sur ENTOCORT EN LAVEMENT :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou en composant le 1-855-831-5420.

Cette notice a été préparée par Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden, Allemagne.

Importé et distribué par :  
C.R.I.  
Burlington, ON, L7N 3G2

Dernière révision 2023, MR, 31