

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ENTOCORT® EN LAVEMENT**

Comprimés dispersibles de budésonide

budésonide à 0,02 mg/mL après reconstitution, voie rectale

Lavement au glucocorticostéroïde (code ATC : A07EA06)

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Allemagne

Importé et distribué par :  
C.R.I.  
Unit #400,  
3455 North Service Road  
Burlington, ON  
Canada, L7N 3G2

Date d'approbation initiale :  
7 juillet 2016

Date de révision :  
11 janvier 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 242607

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

### TABLE DE MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Administration .....	5
4.4 Reconstitution .....	5
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Allaitement.....	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 déterminés lors des essais cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) déterminés lors des essais cliniques.....	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	10
8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants) .....	10
8.6 Effets indésirables déterminés après la mise en marché .....	10
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>10</b>
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » .....	10
9.2 Aperçu.....	10
9.3 Interactions médicament-médicament.....	10
9.4 Interactions médicament-aliment.....	11
9.5 Interactions médicament-plante médicinale .....	11

9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	11
9.7	Interactions médicament-style de vie.....	11
<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>11</b>
10.1	Mode d'action.....	11
10.2	Pharmacodynamique.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	12
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>14</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>14</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>14</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>15</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	15
14.2	Résultats de l'étude.....	15
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	15
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>15</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>21</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ENTOCORT EN LAVEMENT (budésonide) est indiqué pour :

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'ENTOCORT EN LAVEMENT 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [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

ENTOCORT EN LAVEMENT est contre-indiqué 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 Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

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

- contre-indications locales à l'emploi d'ENTOCORT EN LAVEMENT, 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 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système immunitaire](#));
- tuberculose évolutive.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Sans objet.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Sans objet.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

### 4.3 Administration

Un lavement à garder ENTOCORT EN LAVEMENT (budésonide) 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.

### 4.4 Reconstitution

On reconstitue ENTOCORT EN LAVEMENT 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.

### 4.5 Dose oubliée

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-hypophysio-surrénalienne. Le fait de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement éliminera ces effets, mais le rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophysio-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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	<p>Le lavement au budésonide à 0,02 mg/mL est formé des deux composants suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Comprimé dispersible (2,3 mg)</li><li>• Véhicule (115 mL)</li></ul>	<p><u>Comprimé dispersible</u> Budésonide micronisé Lactose Lactose anhydre Polyvidone, réticulée Riboflavine-5-phosphate de sodium Silice colloïdale Stéarate de magnésium</p> <p><u>Véhicule</u> Chlorure de sodium Eau purifiée Méthylparabène Propylparabène</p>

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 hypophyso-surrénalienne et le bilan hématologique.

#### Coadministration 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 Interactions médicamenteuses, [Interactions médicament-médicament](#)).

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

#### **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.

#### **Système 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-hypophyso-surrénalien 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.

#### **Appareil digestif**

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.

## **Sang**

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

## **Fonction 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.

## **Système 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 (budésonide) peut parfois mettre au jour des manifestations allergiques, p. ex. : la rhinite et l'eczéma, auparavant maîtrisées par l'agent à action générale.

## **Surveillance et épreuves 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).

## **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 chorioretinopathie 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.

## **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 [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 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 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) :** L'innocuité et l'efficacité d'ENTOCORT EN LAVEMENT 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.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Sans objet.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Sans objet.

### **8.2 Effets indésirables déterminés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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-hypophysio-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 courants (non fréquents) déterminés lors des essais cliniques**

Sans objet.

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)**

Sans objet.

### **8.6 Effets indésirables déterminés après la mise en marché**

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »**

Sans objet.

### **9.2 Aperçu**

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.

### **9.3 Interactions médicament-médicament**

#### Contraceptifs oraux

On a rapporté l'accroissement des concentrations plasmatiques et des effets des corticostéroïdes chez les femmes qui prenaient des estrogènes 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.

#### 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, [Coadministration 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.

### **9.4 Interactions médicament-aliment**

Sans objet.

### **9.5 Interactions médicament-plante médicinale**

Sans objet.

### **9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Sans objet.

### **9.7 Interactions médicament-style de vie**

Sans objet.

## **10 MODE D'ACTION ET 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 Pharmacodynamique

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 hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (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 y sont indiqués).

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

Nbre 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 ± 7,5 % de la dose administrée dans l'urine et 15,1 ± 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 ± 5,0 % dans l'urine et 29,6 ± 2,5 % dans les fèces. La quantité de budésonide inchangé excrété dans les urines était pratiquement nulle.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS 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-,[11β,16α (R)]

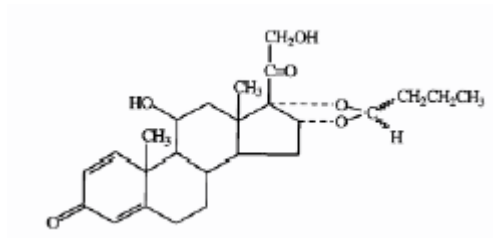
et

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

Formule moléculaire : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

Masse moléculaire : 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 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Sans objet.

### 14.2 Résultats de l'étude

Sans objet.

### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Sans objet,

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 <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 3](#) 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 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.

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

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

Animal		N <sup>bre</sup> de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques	
Espèce	Race		N <sup>bre</sup> par groupe et par sexe	mg/kg				mg/animal
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.
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<sup>®</sup>-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 un 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 un des dix rats recevant la dose élevée (700 µg/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 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 glucocorticoïdes. 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 un 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Sans objet.

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

### RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

#### Pr **ENTOCORT® EN LAVEMENT** Comprimés dispersibles de budésonide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ENTOCORT EN LAVEMENT**.

#### **Pourquoi ENTOCORT EN LAVEMENT est-il utilisé?**

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 : silice colloïdale, lactose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyvidone, riboflavine-5-phosphate de sodium

Véhicule (solution) :

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

#### **ENTOCORT EN LAVEMENT est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

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

#### **Ne prenez pas ENTOCORT EN LAVEMENT 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

- vous avez une infection touchant n'importe quelle autre partie du corps
- vous êtes atteint de tuberculose
- 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 de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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 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 (budésonide) 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 eu des ulcères dans
  - l'estomac
  - le segment supérieur du petit intestin (intestin grêle)
- si vous souffrez d'un trouble cardiaque tel que
  - une réduction de la capacité du cœur à pomper le sang
  - des lésions dans les vaisseaux sanguins du tissu cardiaque

**Autres mises en garde à connaître :**

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

vosre 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 de médicaments stéroïdiens systémiques 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 hypothalamo-hypophyso-surréaliennes 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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENTOCORT EN LAVEMENT :**

- estrogènes et contraceptifs oraux
- médicaments utilisés pour combattre les infections fongiques, tels que kétoconazole, fluconazole, itraconazole, 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 prendre 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.

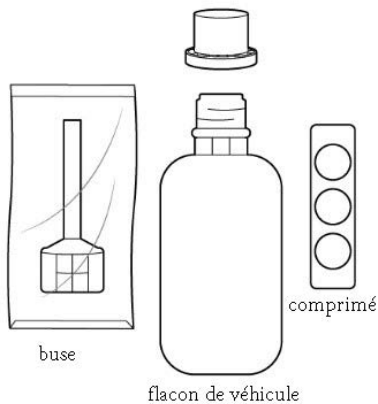
- Ne partagez jamais vos médicaments avec une autre personne.
- Avant d'utiliser ceci, ou tout autre lavement administré par introduction d'un tube rigide, les patients ayant subi une colostomie ou une iléostomie doivent consulter leur médecin.
- Suivez attentivement les instructions de votre médecin. 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 adulte 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**



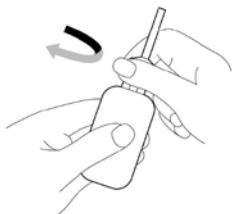
4. Agitez bien le flacon pendant au moins 15 secondes, tel qu'illustré ci-dessous (**Figure 4**), ou jusqu'à ce que vous ne puissiez plus voir le comprimé dans la solution. La solution devrait être légèrement jaunâtre.

**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

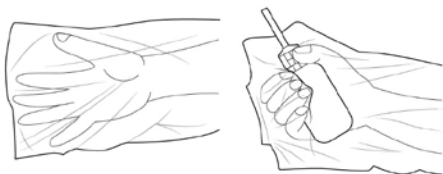
### Renseignements importants :

- 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 toute le flacon. Elle a été conçue 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.

**Surdosage :**

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 mesure à prendre](#)). Si vous croyez que c'est peut-être votre cas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous croyez avoir pris trop d'ENTOCORT EN LAVEMENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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?**

En prenant ENTOCORT EN LAVEMENT, vous pourriez avoir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, avisez votre professionnel de la santé.

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement 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>X</b>		
<b>PEU FRÉQUENTS</b> <b>mouvements involontaires ou extrême agitation</b> pouvant être accompagnée de spasmes ou de contractions musculaires	<b>X</b>		
<b>Opacification de la lentille naturelle de l'œil, y compris le dos de la lentille</b> , menant à vision trouble		<b>X</b>	
<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>X</b>

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé 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 courrier, ou par télécopieur;
- 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.*

### **Entreposage :**

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 davantage au sujet d'ENTOCORT EN LAVEMENT, vous pouvez :**

- 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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié 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.

Unit #400,

3455 North Service Road

Burlington, ON

Canada, L7N 3G2

Dernière révision : 11 janvier 2021