
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENTOCORT ENEMA 2,3 mg, comprimés pour suspension rectale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ENTOCORT ENEMA contient 2,3 mg de budésonide micronisé.

Excipients à effet notoire:

ENTOCORT ENEMA contient 263 mg de lactose, 0,8 mg de méthylparahydroxybenzoate (E218) et 0,2 mg de propylparahydroxybenzoate (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour suspension rectale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la colite ulcéraire active impliquant le rectum, le colon sigmoïde et le colon descendant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1 Entocort enema le soir au coucher, pendant 4 semaines. Si aucun signe d'amélioration n'est obtenu au cours de cette période, le traitement sera arrêté et éventuellement modifié. Un intervalle de 2 semaines entre les deux traitements serait souhaitable.

Population pédiatrique

L'expérience avec ENTOCORT ENEMA est limitée chez les enfants.

Mode d'administration

ENTOCORT ENEMA DOIT ETRE RECONSTITUE IMMEDIATEMENT AVANT L'ADMINISTRATION.

Entocort enema se compose d'un comprimé contenant 2,3 mg de budésonide micronisé, à dissoudre dans 115 ml de solution isotonique avant utilisation.

Il est important d'informer le patient:

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice fournie avec chaque produit
- Pour reconstituer le lavement immédiatement avant utilisation, placez 1 comprimé dispersible dans le flacon de solution, puis agitez vigoureusement le flacon pendant au moins 15 secondes ou jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissous
- Administrer le soir avant d'aller au lit

Mode d'administration

1. dévissez le bouchon de l'une des bouteilles
2. Sortez l'un des comprimés de son emballage en aluminium et déposez-le dans le flacon.
3. Remettez le bouchon sur la bouteille et vissez fermement le bouchon
4. Agitez bien le flacon pendant au moins 15 secondes ou jusqu'à ce que vous ne puissiez plus voir le comprimé dans le liquide.
5. Dévissez le capuchon.
6. Déballez la canule et tournez la canule sur le flacon.
7. Secouez à nouveau le flacon
8. Déshabillez-vous de la taille vers le bas et 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 soulever le fond du lit sur des blocs ou mettre un ou deux oreillers sous vos fesses. Cela aidera à garder le liquide dans votre anus. Si vous le souhaitez, tenez le flacon avec l'un des sacs en plastique. Déplacez doucement la canule dans votre anus aussi loin que possible.
9. Pressez le flacon, cela poussera la plupart du liquide dans votre anus. Cependant, vous ne pouvez pas vider la bouteille entière. Il est conçu pour laisser un peu de liquide après utilisation.
10. Retirez ensuite la canule de votre anus.
11. Si vous avez utilisé un sac en plastique, retirez-le de votre main en le tirant vers l'avant sur la bouteille. Cela gardera la bouteille dans le sac, prête à être jetée
12. Maintenant roulez sur votre ventre. Restez ainsi pendant 5 minutes pour éviter que du liquide ne sorte de votre anus.
13. Ensuite, trouvez une position confortable pour dormir qui aidera à garder le liquide dans votre anus le plus longtemps possible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection locale d'origine bactérienne ou virale.
- ENTOCORT ENEMA est actuellement contre-indiqué chez les enfants en raison du manque de données cliniques relatives à cette tranche d'âge.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes systémiques peuvent se produire. Un effet indésirable systémique possible est le glaucome.

Lors d'un changement du traitement systémique chez les patients allant d'un glucocorticostéroïde à effet systémique plus important vers ENTOCORT ENEMA, une suppression corticosurrénale peut se produire. Une surveillance de la fonction corticosurrénale doit donc être envisagée chez ces patients et leur dose de stéroïdes systémiques doit être réduite avec précaution.

Certains patients ne se sentent pas bien de manière non spécifique lors de la phase d'arrêt du traitement, par exemple douleurs musculaires et articulaires. Un effet glucocorticostéroïde général insuffisant doit être suspecté si, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, maux de tête, nausée et vomissement se produisent. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose de glucocorticostéroïdes systémiques est parfois nécessaire.

Le remplacement d'un traitement par glucocorticostéroïdes systémiques avec un effet systémique plus important par ENTOCORT ENEMA peut parfois révéler des allergies, ex. rhinite et eczéma, qui étaient précédemment contrôlées par le médicament systémique.

Une fonction hépatique réduite peut affecter l'élimination des glucocorticostéroïdes, provoquant un taux d'élimination plus faible et une exposition systémique plus importante. Il faut être conscient des effets indésirables systémiques possibles. La pharmacocinétique après l'ingestion orale de budésonide a été affectée par une fonction hépatique compromise, ce qui a été prouvé par une augmentation de la

disponibilité systémique. La pharmacocinétique intraveineuse du budésonide était cependant similaire chez les patients cirrhotiques et chez les sujets sains.

Des études *in vivo* ont montré que l'administration orale de kétoconazole (un inhibiteur connu de l'activité CYP3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale) a causé une augmentation plusieurs fois supérieures de l'exposition systémique au budésonide oral. Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être aussi longue que possible et une diminution de la dose de budésonide doit être envisagée (voir aussi rubrique 4.5).

Quand ENTOCORT ENEMA est utilisé de manière chronique en doses excessives, les effets glucocorticostéroïdes systémiques tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénale peuvent apparaître. Cependant, la forme du dosage, forme enema, et la voie d'administration rendent tout surdosage prolongé improbable.

Avant de poursuivre un traitement par ENTOCORT ENEMA, il faut traiter efficacement les infections intercurrentes.

Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients souffrant d'infections locales et/ou généralisées, y compris une tuberculose latente, chez les patients présentant une réaction positive à la tuberculine et chez les patients présentant toute autre affection dans lesquelles les corticostéroïdes peuvent avoir des effets indésirables.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant 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.

ENTOCORT ENEMA contient du lactose, du méthylparahydroxybenzoate (E218) et du propylparahydroxybenzoate (E216). La prudence est donc conseillée chez les patients sensibles à ces substances.

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

Le métabolisme du budésonide se fait principalement au niveau du CYP3A4.

Les inhibiteurs de cet enzyme, par exemple le kétoconazole, l'itraconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH, peuvent augmenter plusieurs fois l'exposition systémique au budésonide, voir rubrique 4.4. Etant donné qu'il n'y a pas de données pour supporter une recommandation posologique, la combinaison doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être aussi longue que possible et une diminution de la dose de budésonide doit aussi être envisagée.

Il est improbable que le budésonide inhibe le métabolisme d'autres médicaments via la CYP3A4 étant donné que le budésonide a une faible affinité pour cette enzyme.

Un traitement concomitant avec des inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine réduit probablement l'exposition au budésonide, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose. L'administration simultanée de cimétidine (*per os* ou par voie IV) modifie légèrement, de manière cliniquement non significative, la pharmacocinétique du budésonide oral.

Aux doses recommandées, l'oméprazole ne modifie pas la pharmacocinétique du budésonide (administré par la bouche).

Une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets plus importants des corticostéroïdes ont été observés chez les femmes traitées simultanément par des œstrogènes et des stéroïdes contraceptifs mais un tel effet n'a cependant pas été observé avec le budésonide et la prise concomitante de contraceptifs oraux en combinaison à faibles doses.

Autres interactions:

Glycosides cardiaques: une carence en potassium peut augmenter l'effet de ces médicaments.

Diurétiques: une augmentation de l'excrétion de potassium est possible.

Antidiabétiques: une diminution de l'effet hypoglycémique est possible.

Dérivés coumariniques: une diminution de l'effet anticoagulant est possible.

AINS: augmentation possible du risque de saignements et d'ulcères gastro-intestinaux.

Compte tenu du fait que la fonction surrénalienne peut être affaiblie, un test de stimulation à l'ACTH destiné à diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut révéler des résultats erronés (valeurs basses).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les animaux gravides, l'administration de budésonide, comme les autres glucocorticostéroïdes, est associée à des malformations du développement fœtal. La pertinence de ces découvertes chez l'homme n'a pas été établie. Comme avec les autres médicaments, l'administration d'ENTOCORT ENEMA durant la grossesse exige de mettre en balance les avantages pour la mère et les risques pour le fœtus.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait humain.

Le traitement d'entretien par budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez les femmes asthmatiques allaitantes a entraîné une exposition systémique au budésonide négligeable des nourrissons.

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose journalière estimée chez le nourrisson était 0,3% de la dose maternelle quotidienne pour les deux niveaux de doses, et la concentration plasmatique moyenne chez les nourrissons a été estimée à 1/600e des concentrations observées dans le plasma maternel, la biodisponibilité orale supposée chez le nourrisson étant totale. Les concentrations plasmatiques du budésonide chez le nourrisson relevées dans les échantillons étaient toutes inférieures à la limite de détection.

Sur la base des données du budésonide inhalé et considérant que le budésonide présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans les intervalles de dosage thérapeutique après administrations par inhalation, voie orale ou rectale, à doses thérapeutiques, l'exposition au budésonide du nourrisson est estimée comme étant faible.

Ces données supportent l'utilisation continue du budésonide par administration orale ou rectale, au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ENTOCORT ENEMA n'a pas d'influence sur la conduite d'un véhicule et la capacité d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été associés à ENTOCORT ENEMA sont décrits ci-dessous, classés selon la classe d'organe et la fréquence. Les fréquences sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques
	Indéterminé	Réactions d'hypersensibilité comme l'angioedème
Affections endocriniennes	Rare	Signes ou symptômes d'effets glucocorticoïdiques systémiques incluant un hypofonctionnement des glandes surrénales
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminé	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Agitation et insomnies, angoisse
	Rare	Aggression
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires	Rare	Glaucome, cataracte y compris la cataracte sous-capsulaire, vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles gastro-intestinaux (par ex. flatulence, nausées, diarrhée)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
	Rare	Ecchymose

La majorité des événements indésirables dans cette liste peuvent aussi survenir dans d'autres traitements contenant des glucocorticoïdes.

Dans de rares cas, des signes ou des symptômes d'effets glucocorticoïdiques systémiques incluant un hypofonctionnement des glandes surrénales peuvent apparaître avec des glucocorticostéroïdes administrés par voie rectale, probablement dépendant de la dose, de la durée de traitement, de la prise concomitante et précédente de glucocorticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03

1210 BRUSSEL

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Avec ENTOCORT ENEMA, on n'a, à ce jour, rapporté aucun cas de surdosage.

Les rapports de toxicité aiguë ou de décès secondaire à un surdosage en corticostéroïdes sont rares. On ne s'attend donc pas à ce qu'un surdosage aigu, même en doses excessives, ne pose de problème clinique. En cas d'utilisation chronique à doses excessives, des effets des glucocorticoïdes tels qu'un hypercorticisme et une inhibition surrénalienne peuvent se produire. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage aigu.

Les symptômes suivants pourraient apparaître: sensation de chaleur, changements comportementaux tels qu'hyperactivité ou insomnies, effets à long terme (p.ex. syndrome de Cushing).

Toutefois, étant donné le nombre limité (7) de comprimés et vu son mode d'administration, il est peu probable qu'un patient s'administre plusieurs lavements par jour.

Il faut néanmoins noter que l'usage chronique ou de trop fortes doses de glucocorticoïdes peut induire des effets systémiques tels que l'hypercorticisme ou des signes de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

Si ces symptômes devaient se manifester, le traitement serait interrompu tout en tenant compte de la procédure à suivre lors de l'arrêt d'un traitement oral prolongé par stéroïdes systémiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: glucocorticoïdes

Code ATC: A07EA06

Le budésonide est un glucocorticostéroïde non halogéné, doté d'une forte activité anti-inflammatoire.

On n'a pas encore complètement élucidé le mécanisme exact de l'action des glucocorticostéroïdes dans le traitement de la colite ulcéreuse. Sans doute les activités anti-inflammatoires telles que l'inhibition de la libération du médiateur de l'inflammation et l'inhibition de la réponse immunologique se faisant par l'intermédiaire des cytokines sont importantes.

Aux doses recommandées, ENTOCORT ENEMA ne provoque aucun changement cliniquement significatif ni sur les taux plasmatiques basaux de cortisol ni sur la réponse à la stimulation de l'ACTH. ENTOCORT ENEMA a significativement moins d'effet sur les taux plasmatiques matinaux de cortisol et sur la fonction surrénale que 25 mg de prednisolone enema par jour.

Population pédiatrique

Une étude de 4 semaines en simple aveugle, randomisée, contrôlée par traitement de référence, et avec groupes parallèles a comparé l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi des glucocorticostéroïdes par voie enema chez 47 enfants souffrant de colite ulcéreuse. 23 enfants (âgés de 7 à 15 ans) ont été randomisés et traités avec ENTOCORT ENEMA et 24 enfants (âgés de 6 à 15 ans) avec Pred-Clysmat enema. Le critère d'efficacité principal était la rémission, définie par une amélioration endoscopique et par l'absence de symptômes cliniques de colite ulcéreuse. Le taux de rémission après 4 semaines était de 50 % dans le groupe ENTOCORT et 71 % dans le groupe Pred-Clysmat. La différence n'était pas

statistiquement significative. Le critère principal de sécurité d'emploi était l'inhibition de la fonction surrénalienne, définie par des changements au niveau des taux de cortisol plasmatique après une stimulation par ACTH. Il y avait une différence statistiquement significative dans le pourcentage de patients avec une fonction surrénalienne normale à la semaine 4 (ENTOCORT 73 %, Pred-Clysm 33 %) (Study LD-008-0003).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration rectale d'ENTOCORT ENEMA à des volontaires sains, la disponibilité systémique est approximativement de 15 % (3 à 50 %). La variabilité importante est probablement due aux différences individuelles dans le drainage rectal veineux conduisant au by-pass hépatique. Après administration rectale, l'absorption du budésonide est rapide et terminée essentiellement dans les 3 heures.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution d'approximativement 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 85-90 %. Après administration rectale de 2 mg de budésonide, la concentration plasmatique maximale est en moyenne de 2-3 nmoles/l (1-9 nmoles/l); elle est atteinte endéans 1,5 heure.

Métabolisme

Le budésonide subit une importante biotransformation (90 %) au niveau du foie et les métabolites formés ont une faible activité glucocorticostéroïde. Les principaux métabolites, le 6-bêta-hydroxybudésonide et la 16-alpha-hydroxyprednisolone, développent une activité équivalant à moins de 1 % de celle du budésonide. Le métabolisme du budésonide se fait principalement par CYP3A4, un sous-groupe du cytochrome 450.

Élimination

Les métabolites sont excrétés tels quels ou sous forme conjuguée, principalement via les reins. Aucun budésonide intact n'a été détecté dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique importante (approximativement 1,2 l/min), et la demi-vie plasmatique après une administration i.v. et rectale est en moyenne de 2-3 heures.

Linéarité

La cinétique du budésonide est linéaire avec la dose (comme démontré par les augmentations proportionnelles à la dose de la C_{max} et de l'AUC après une posologie orale de 3,9 et 15 mg de budésonide donné sous forme d'ENTOCORT gélules).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats des études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique montrent que les effets systémiques du budésonide (diminution du gain de poids corporel et atrophie des tissus lymphoïdes et du cortex surrénal) sont moins sévères ou similaires à ceux qui ont été observés après l'administration d'autres glucocorticostéroïdes.

Le budésonide évalué dans 6 systèmes de test différents n'a montré aucun effet mutagénique ou clastogénique.

L'augmentation de la fréquence des gliomes cérébraux, qui a été constatée dans une étude carcinogénétique chez les rats mâles, n'a pu être vérifiée dans une étude répétée où la fréquence des gliomes était similaire dans le groupe ayant pris une substance active (budésonide, prednisolone, acétonide de triamcinolone) et dans le groupe de contrôle.

Les changements observés au niveau du foie (néoplasmes hépatocellulaires primaires) chez les rats mâles dans l'étude originale de carcinogénicité se sont répétés dans une étude avec le budésonide et les

glucocorticostéroïdes de référence. Ces effets sont très probablement liés à un effet “récepteur” et constituent un effet de classe.

L'expérience clinique disponible n'indique chez l'homme aucune induction de gliomes cérébraux ou néoplasmes hépatocellulaires primaires ni par le budésonide ni par les autres glucocorticostéroïdes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose anhydre, riboflavine-5-phosphate de sodium (E101), polyvidone, dioxyde colloïdal de silicium, stéarate de magnésium, lactose, chlorure de sodium, méthylparahydroxybenzoate (E218), propylparahydroxybenzoate (E216), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°C-25°C). Le mélange préparé doit être utilisé immédiatement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Entocort Enema est livré dans une boîte avec les éléments suivants:

- 7 comprimés emballés dans un papier en aluminium, dans une petite boîte
- 7 flacons (LDPE) de 115 ml de solution rectale,
- 7 canules emballées individuellement (applicateurs de lavement)
- 7 sacs en plastique pour l'administration de lavement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden Baden
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE16484

LU : 2011071197

0190213 : Entocort Enema 2,3 mg, comprimés pour suspension rectale

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

Date de première autorisation: 21 janvier 1994.

Date de dernier renouvellement: 14/01/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2023