

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT  
DESTINÉS AU PATIENT

**PrCORTIMENT<sup>®</sup> MMX<sup>®</sup>**  
Budésonide

Comprimés à libération retardée et prolongée, 9mg

Glucocorticostéroïde

Ferring Inc.  
200 boul. Yorkland, Suite 500  
North York, Ontario M2J 5C1

Date de préparation:  
23 mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 213794

## Table des matières

<b>PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION .....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	18
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PART III: PATIENT MEDICATION INFORMATION .....</b>	<b>23</b>

# CORTIMENT

(Budésonide)

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés à libération retardée et prolongée 9 mg	Acide stéarique, lécithine (dérivée d'huile de soja), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, copolymères de l'acide méthacrylique des types A et B, talc, triéthylcitrate et dioxyde de titane. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation des comprimés CORTIMENT (budésonide à libération retardée et prolongée) est indiquée pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse active à des degrés d'intensité léger à modéré.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans):**

L'utilisation de CORTIMENT n'a pas été étudiée de façon adéquate chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Voir la section Mises en garde et Précautions – Sous-populations particulières.

#### **Pédiatrie (≤ 18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de CORTIMENT n'ont pas été établies chez les enfants de 18 ans ou moins. Aucune donnée n'est disponible et l'utilisation de CORTIMENT dans la population d'âge pédiatrique n'est donc pas recommandée.

### CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au budésonide, au soya, à la lécithine (*dérivée d'huile de soya, d'huile d'arachide*) ou à tout ingrédient de CORTIMENT. Pour obtenir une liste complète, consultez la section formes posologiques, composition et conditionnement.

On ne doit pas utiliser CORTIMENT chez des patients possédant une hypersensibilité aux arachides, à cause de la possibilité d'une réactivité croisée entre le soja et les arachides.

- infections bactériennes, fongiques ou virales systémiques ou locales.
- tuberculose active.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Considérations générales

On doit faire preuve de prudence chez les patients atteints d'infections, d'hypertension, de diabète, d'ostéoporose, d'ulcère peptique, de glaucome ou de cataractes de même que chez celles qui possèdent des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome ou qui sont atteintes d'une autre affection susceptible d'être influencée négativement par l'utilisation de glucocorticoïdes, notamment CORTIMENT.

Une perturbation visuelle peut être signalée en association avec l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou topiques. Si un patient présente des symptômes comme une vision floue ou d'autres perturbations visuelles, il faut envisager de faire une demande de consultation à un ophtalmologiste pour qu'il évalue les causes possibles, qui peuvent être entre autres une cataracte, un glaucome ou des maladies rares, comme une chorioretinopathie sévère centrale (CRSC), des affections qui ont été signalées après l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et topiques.

Le traitement avec CORTIMENT provoque une plus faible réduction des taux de stéroïdes systémiques que le traitement avec des glucocorticoïdes oraux conventionnels. La substitution de CORTIMENT à un autre traitement stéroïdien peut provoquer l'apparition de symptômes associés au changement des taux de stéroïdes systémiques (c'est-à-dire des symptômes de sevrage au traitement stéroïdien avec suppression des glandes surrénales).

Le remplacement des glucocorticoïdes à fort effet systémique par des préparations à biodisponibilité relativement faible comme CORTIMENT est susceptible de faire réapparaître des allergies comme la rhinite et l'eczéma qui étaient auparavant bien maîtrisées par le médicament systémique.

### Endocrinien et métabolisme

Les glucocorticoïdes peuvent provoquer une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et réduire la capacité de réponse au stress. Lorsque les patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres formes de stress, un traitement supplémentaire avec des glucocorticoïdes systémiques est recommandé.

Des effets systémiques de l'utilisation de stéroïdes peuvent se produire, en particulier lorsque le produit est prescrit à fortes doses et pour des périodes de temps prolongées. Parmi ces effets, on peut retrouver le syndrome de Cushing, la suppression surrénalienne, le retard de croissance, la réduction de la densité minérale osseuse, les cataractes, le glaucome et, très rarement, une grande variété d'effets psychiatriques/comportementaux [voir la section *Effets indésirables*].

Une attention particulière est nécessaire pour le patient à qui on substitue CORTIMENT à un traitement glucocorticoïde à effet systémique plus marqué (par ex. la prednisolone). Une réduction progressive de la dose d'un tel traitement conventionnel et un suivi de la fonction corticosurrénalienne peuvent être nécessaires chez ces patients quand on commence le traitement avec CORTIMENT. Certains patients ressentent des malaises pendant le retrait du médicament original (par ex. des douleurs musculaires et articulaires) ou subissent des recrudescences des allergies qui étaient précédemment maîtrisées par les médicaments corticostéroïdes systémiques conventionnels. Rarement, on doit soupçonner la présence d'un effet d'insuffisance glucocorticoïdienne générale si le patient présente de la fatigue, des maux de tête, de la nausée et des vomissements. Dans ces cas, un ajustement temporaire de la dose des glucocorticoïdes peut parfois s'avérer nécessaire.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique/Rénal**

Une réduction de la fonction hépatique peut réduire l'élimination des glucocorticoïdes, provoquant ainsi une plus forte exposition systémique au budésonide et possiblement une augmentation du risque de réactions indésirables systémiques, tel que le glaucome. (Voir la section Pharmacocinétique – Populations et affections particulières).

CORTIMENT n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, on doit donc faire preuve de prudence lors de l'administration du produit à ces patients et établir un suivi pour eux.

### **Système immunitaire**

#### *Suppression du système immunitaire et augmentation du risque d'infections*

La suppression de la réponse inflammatoire et du système immunitaire augmente la susceptibilité aux infections. Les glucocorticoïdes peuvent masquer certains signes de l'infection et de nouvelles infections peuvent apparaître pendant leur utilisation. On ne doit pas utiliser CORTIMENT si le patient est atteint d'une infection non maîtrisée.

Certaines infections virales comme la varicelle et la rougeole peuvent évoluer en des formes plus graves ou même mortelles chez les patients qui utilisent des glucocorticoïdes oraux. Une attention particulière doit être portée pour éviter l'exposition chez les patients qui n'ont pas déjà contracté ces maladies. Si un patient a été exposé à la varicelle ou à la rougeole, un traitement avec de l'immunoglobuline contre le varicella zoster (VZIG) ou de l'immunoglobuline intraveineuse poolée (IVIG), tel qu'approprié, peut s'avérer indiqué. Si le patient contracte la varicelle, on peut envisager un traitement avec des agents antiviraux. Si le patient est infecté ou si on soupçonne une infection chez lui, envisagez de réduire ou de stopper le traitement glucocorticoïde.

#### *Hypersensibilité et allergie*

Certaines réactions anaphylactiques se sont produites lors du traitement avec des préparations de budésonide [Voir la section Réactions indésirables]. L'utilisation de CORTIMENT est contre-indiquée chez les personnes possédant une hypersensibilité au budésonide ou à l'un des ingrédients de ce médicament.

CORTIMENT contient de l'huile de soja; ce médicament est donc contre-indiqué chez les patients possédant une hypersensibilité au soja. CORTIMENT ne doit pas être utilisé chez les patients possédant une hypersensibilité aux arachides, à cause de la possibilité d'une réactivité croisée entre le soja et les arachides.

CORTIMENT contient du lactose monohydraté et ne doit pas être pris par les patients atteints de rares problèmes héréditaires comme l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

La cataracte et le glaucome sont de possibles effets de la corticothérapie systémique [*Voir la section Réactions indésirables*].

### **Psychiatrie**

On doit porter une attention particulière lorsqu'on envisage d'utiliser des corticostéroïdes chez des patients qui subissent ou qui ont déjà subi des désordres affectifs importants ou qui ont des antécédents familiaux proches de tels désordres.

Très rarement, des effets psychiatriques/comportementaux très divers peuvent survenir [*Voir la section Effets indésirables*].

### **Fonction sexuelle/Reproduction**

Il n'existe pas de données sur les effets de CORTIMENT sur la fertilité humaine. Chez les rats, on n'a démontré aucun effet sur la fertilité après le traitement avec le budésonide.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Comme les autres glucocorticostéroïdes, le budésonide est tératogène. Des doses élevées de budésonide administrées par voie sous-cutanée ont produit des malformations fœtales, principalement des défauts squelettiques, chez les lapins, les rats et les souris. Ce sujet est abordé davantage dans la section TOXICOLOGIE – Tératologie et toxicologie reproductive. En l'absence d'études menées auprès de femmes enceintes, CORTIMENT ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages possibles pour la mère sont nettement supérieurs aux risques pour le fœtus.

Dans les études menées sur les animaux, on a démontré que le budésonide traverse la barrière placentaire. Les nourrissons des mères qui ont reçu CORTIMENT pendant leur grossesse doivent donc être observés pour la possibilité d'hyposurréalisme.

#### **Femmes qui allaitent :**

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données provenant d'études contrôlées sur l'utilisation de CORTIMENT par des femmes qui allaitent ni sur leurs nourrissons et à cause du potentiel de réactions indésirables importantes provoquées par CORTIMENT pendant l'allaitement des nourrissons, il est nécessaire de décider si on continue l'allaitement ou si on s'abstient/stoppe le traitement avec CORTIMENT en tenant compte des avantages possibles du traitement pour la femme qui allaite et des risques pour le nourrisson.

Des données provenant d'études menées avec le traitement de budésonide administré en inhalation (0,4 à 0,8 mg/jour) suggère que la dose orale quotidienne totale disponible pour le nourrisson dans le lait maternel est d'environ 0,3 à 1 % celle de la dose inhalée par la mère. Une extrapolation vers les doses thérapeutiques de CORTIMENT (9 mg/jour) suggère que l'exposition au budésonide pour le nourrisson allaité pourrait être jusqu'à 10 fois plus grande qu'après celle qui suit un traitement d'inhalation avec le budésonide.

#### **Pédiatrie ( $\leq 18$ ans):**

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de CORTIMENT chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament dans la population d'âge pédiatrique. Les glucocorticostéroïdes, notamment CORTIMENT, peuvent réduire la rapidité de croissance des enfants.

#### **Gériatrie ( $\geq 65$ ans):**

Il n'existe pas suffisamment de données adéquates chez les sujets de 65 ans et plus. On doit faire preuve de prudence chez les personnes âgées à cause du potentiel de réduction des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque ou à cause de la possibilité accrue de maladies ou traitements concomitants.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Vue d'ensemble des effets indésirables au médicament**

Parmi les effets indésirables systémiques connus reliés au traitement corticostéroïdien, on retrouve, sans que cette liste soit exhaustive : de l'hypercorticisme, de la suppression surrénalienne, de l'immunosuppression, une réduction de la densité minérale osseuse, des cataractes, du glaucome, un retard de la croissance et, rarement, des effets psychiatriques/comportementaux. Ces effets secondaires dépendent souvent du dosage et de la durée du traitement. Voir la section Mises en garde et Précautions.

### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours 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 à 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.*

### Études cliniques pivotales de phase 3

CORTIMENT 9 mg a principalement été évalué au cours de deux études pivotales de phase 3 randomisées et contrôlées d'une durée de 8 semaines (études CORE I et CORE II) menées auprès de patients atteints de colite ulcéreuse (CU) active d'une intensité légère à modérée. Un total de 255 patients ont été traités avec CORTIMENT 9 mg, 254 patients avec CORTIMENT 6 mg et 258 patients ont reçu un placebo (deux groupes témoins actifs supplémentaires ont également pris part à l'étude, mais n'avaient pas suffisamment de puissance statistique pour être inclus dans les conclusions. La durée médiane d'exposition au médicament a été d'environ 56 jours (8 semaines).

Les taux des patients signalant au moins une réaction indésirable (RI) n'ont pas été significativement différents entre les différents groupes de traitement (la plupart des RI ont été considérées légères ou modérées et 8 % des patients ont signalé des RI importantes. Les RI les plus fréquemment signalées se sont rapportées au système gastro-intestinal (32 % des patients), avec une (*Aggravation des symptômes de la CU*) comme la RI la plus fréquente (13 % avec CORTIMENT 9 mg et 14 % avec le placebo) suivie par de la nausée. Le deuxième (organe-système) le plus touché a été le « Système nerveux », les sujets signalant principalement des « maux de tête ». « Une baisse du cortisol sanguin » a été rapportée chez 4,3 %, 2,4 % et 0,4 % des sujets des groupes CORTIMENT 9 mg, CORTIMENT 6 mg et placebo, respectivement.

Tableau 1. Réactions indésirables dans les études pivotales mises en commun (CORE I et CORE II) se produisant chez  $\geq 2$  % des patients du groupe CORTIMENT 9 mg

Études mises en commun	Placebo N=258	CORTIMENT 6 mg N=254	CORTIMENT 9 mg N=255
Tous les patients avec au moins 1 RI	138 (53,5)	154 (60,6)	144 (56,5)
Colite ulcéreuse (aggravation)	36 (14,0)	42 (16,5)	34 (13,3)
Maux de tête	27 (10,5)	37 (14,6)	29 (11,4)
Nausée	11 (4,3)	12 (4,7)	13 (5,1)
Baisse du cortisol sanguin	1 (0,4)	6 (2,4)	11 (4,3)
Douleur abdominale haute	5 (1,9)	8 (3,1)	10 (3,9)
Douleur abdominale	15 (5,8)	7 (2,8)	9 (3,5)
Fatigue	5 (1,9)	5 (2,0)	8 (3,1)
Insomnie	12 (4,7)	9 (3,5)	7 (2,7)
Flatulence	5 (1,9)	8 (3,1)	6 (2,4)
Dorsalgie	8 (3,1)	6 (2,4)	6 (2,4)
Distension abdominale	2 (0,8)	4 (1,6)	6 (2,4)
Acné	5 (1,9)	2 (0,8)	6 (2,4)
Pyrexie	11 (4,3)	6 (2,4)	5 (2,0)
Arthralgie	4 (1,6)	5 (2,0)	5 (2,0)
Anémie	5 (1,9)	4 (1,6)	5 (2,0)
Constipation	2 (0,8)	1 (0,4)	5 (2,0)
Infection des voies urinaires	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)

Les RI sont classées par fréquence décroissante dans le groupe CORTIMENT 9 mg

Sur le plan statistique, les taux de patients signalant des RI associées au traitement (RIA) n'ont pas été significativement différents entre les différents groupes de traitement : 27 % des patients traités avec CORTIMENT 9 mg et 25 % de ceux traités avec le placebo et CORTIMENT 6 mg. Avec une distribution semblable à celle de l'ensemble des RI, les plus fréquentes RI ont été de la classe « Gastro-intestinale » (14 % avec CORTIMENT 9 mg, 16 % avec le placebo) surtout causées par une aggravation de la CU, de la nausée et de la douleur abdominale (haute). Les RI associées au traitement du « Système nerveux » ont été rapportées par 5 % des patients prenant CORTIMENT 9 mg ou CORTIMENT 6 mg et par 3 % de ceux qui ont pris du placebo. Il s'agissait principalement de « maux de tête » (4,3 % avec CORTIMENT 9 mg et 2,3 % avec le placebo).

**Des RI provoquant l'arrêt du traitement (RIPA)** ont été signalés à des taux semblables par les patients des groupes CORTIMENT 9 mg (15,3 %) et placebo (16,7 %). La RIPA la plus fréquente a été « l'aggravation de la colite ulcéreuse » signalée par 11 % à 12 % des patients des groupes CORTIMENT 9 mg et placebo et par environ 16 % de ceux appartenant au groupe CORTIMENT 6 mg. La deuxième RIPA à être signalée le plus fréquemment a été « l'échec du traitement ». Elle a été signalée par 2 patients du groupe placebo (0,8 %) et 3 patients chacun des groupes CORTIMENT 9 mg et CORTIMENT 6 mg.

**Des RI importantes (RII)** ont été rapportées à des taux semblables chez 2,7 %, 2,0 % et 3,1 % des patients traités avec CORTIMENT 9 mg, CORTIMENT 6 mg et le placebo, respectivement. La RII signalée le plus fréquemment a été « l'aggravation de la colite ulcéreuse » chez quatre patients : un dans le groupe CORTIMENT 9 mg et deux dans le groupe CORTIMENT 6 mg. D'autres RII associées au traitement ont été signalées, chacune chez un patient: une perforation du côlon et un échec du traitement (CORTIMENT 9 mg), nausée (CORTIMENT 6 mg). On n'a signalé aucun décès associé au traitement pendant les études.

**Des RII ont provoqué l'arrêt de la participation** à l'étude de 4 patients traités avec le placebo (1,6 %), 6 patients traités avec CORTIMENT 9 mg (2,4 %) et 4 patients traités avec CORTIMENT 6 mg (1,6 %).

**Des RII associées au traitement** ont été signalées chez deux patients traités avec CORTIMENT 9 mg (0,8 %), trois patients traités avec CORTIMENT 6 mg (1,2 %) et chez aucun patient traité avec le placebo.

**Les effets des glucocorticoïdes (GC)** (changement de l'humeur/du sommeil, acné, visage lunaire, rétention liquidienne, hirsutisme, stries rouges, rougeur du visage) ont également été évalués au cours des études cliniques et on n'a signalé aucune différence statistiquement significative dans les taux entre les groupes de traitement. Voir le Tableau 2.

Tableau 2. Résumé des effets glucocorticoïdes potentiels dans les études pivotales (CORE I et II) mises en commun.

	CORTIMENT 9 mg (N = 255) n (%)	CORTIMENT 6 mg (N = 254) n (%)	Placebo (N = 258) n (%)
Toutes les réactions	26 (10,2)	19 (7,5)	27(10,5)
Changements d'humeur	9 (3,5)	10(3,9)	11 (4,3)
Changements du sommeil	7 (2,7)	10 (3,9)	12 (4,7)
Insomnie	6 (2,4)	6 (2,4)	8 (3,1)
Acné	6 (2,4)	2 (0,8)	5 (1,9)
Visage lunaire	3 (1,2)	3 (1,2)	4 (1,6)
Rétention liquidienne	2 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,2)
Hirsutisme	1 (0,4)	0	0
Stries rouges	0	0	2 (0,8)
Rougeur du visage	0	1 (0,4)	3 (1,2)

**De faibles taux matinaux de cortisol plasmatique** ont été rapportés chez 25,8 % des patients recevant CORTIMENT 9 mg, 19,3 % de ceux recevant CORTIMENT 6 mg et 3,0 % de ceux recevant le placebo. L'importance clinique de ces constatations n'est pas bien établie, étant donné la similarité dans l'ensemble des groupes (tel qu'indiqué ci-dessus) des taux de RI, de RI associées au traitement, de RII et d'effets associés aux glucocorticoïdes.

Autres études cliniques:

Au cours de deux autres études cliniques plus petites, le profil d'innocuité de CORTIMENT 9 mg a été semblable à celui qui a été rapporté dans les deux études pivotales de phase 3 (CORE 1 et CORE 2).

**Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

En plus des effets indésirables signalés au cours des études cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été identifiées pendant l'utilisation du budésonide par voie orale après son approbation par les organismes de réglementation. Comme ces réactions sont rapportées sur une base volontaire à partir d'une population de grandeur inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. Nous avons choisi d'inclure ces événements à cause de leur gravité, de leur fréquence ou des liens de causalité avec le budésonide ou à cause d'une combinaison de ces facteurs.

*Désordres gastro-intestinaux* : diarrhée, saignements rectaux

*Désordres généralisés et affections au site d'administration*: œdème périphérique

*Désordres du système immunitaire* : réactions anaphylactiques

*Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif*: crampes/spasmes musculaires

*Désordres du système nerveux* : hypertension intracrânienne bénigne, étourdissements

*Désordres psychiatriques* : sautes d'humeur

*Désordres cutanés et des tissus sous-cutanés* : éruption cutanée.

La plupart des événements indésirables mentionnés ci-dessus sont aussi attendus avec le traitement par d'autres corticostéroïdes.

**Effets de classe thérapeutique (agents anti-inflammatoires intestinaux, corticostéroïdes à action locale, budésonide)**

- *Troubles cardiaques* : palpitations
- *Troubles endocriniens* : caractéristiques cushingoïdes, retard de croissance
- *Troubles cutanés et du tissu sous-cutané* : exanthème allergique, stries rouges, pétéchies, ecchymose, acné associée aux stéroïdes, retard de cicatrisation des plaies, dermatite de contact, réactions cutanées (urticaire, exanthème).
- *Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os* : ostéonécrose aseptique, crampes musculaires.
- *Troubles du système nerveux* : tremblement
- *Troubles oculaires* : glaucome, cataracte (y compris cataracte sous-capsulaire), vision floue.
- *Troubles psychiatriques* : dépression, irritabilité, euphorie, changements comportementaux, p. ex., nervosité, insomnie et sautes d'humeur, hyperactivité psychomotrice, anxiété, agressivité.

- *Troubles gastro-intestinaux* : symptômes gastriques, ulcère gastro-duodéal, pancréatite, dyspepsie.
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : syndrome de Cushing, visage lunaire, obésité centrale, tolérance réduite au glucose, diabète sucré, rétention sodée accompagnée d'œdème, excrétion accrue du potassium (hypokaliémie), inactivité et/ou atrophie du cortex surrénalien, perturbation de la sécrétion des hormones sexuelles (p. ex., aménorrhée, hirsutisme, impuissance).
- *Troubles de l'appareil génital et du sein* : troubles menstruels
- *Troubles vasculaires* : hypertension, risque accru de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage).
- *Troubles du système immunitaire* : immunosuppression (p. ex, augmentation du risque d'infections), réaction anaphylactique.

Ces effets secondaires sont dépendants de la durée du traitement, de l'administration concomitante ou antérieure de corticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec CORTIMENT

### **Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4**

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration orale concomitante de kétoconazole (un inhibiteur connu de l'activité du CYP3A4 dans le foie et dans la muqueuse intestinale) a provoqué une augmentation par un facteur de huit de l'exposition systémique au budésonide administré par voie orale. Si un traitement par des inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole [ou possiblement d'autres azoles], les inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris les produits contenant du cobicistat, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et l'érythromycine) est indiqué, il faut envisager d'arrêter le traitement par CORTIMENT, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques, auquel cas il faut surveiller chez les patients la survenue d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, car on s'attend à ce que l'exposition systémique au budésonide augmente de plusieurs fois. En cas d'association de ces traitements, le temps écoulé entre l'administration de chacun des traitements associés doit être aussi long que possible et une réduction de la dose de budésonide peut être envisagée. Le budésonide est peu susceptible d'inhiber d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, puisqu'il a une faible affinité pour cette enzyme.

Le jus de pamplemousse inhibe également le CYP3A4, menant à une augmentation par un facteur de deux de l'exposition systémique au budésonide. L'ingestion de pamplemousse et de jus de pamplemousse doit donc être évitée pendant le traitement avec CORTIMENT (voir la section Effet médicament-aliments).

Le corticostéroïde est susceptible de présenter un danger important à certains patients en interagissant avec les glycosides cardiaques (augmentation de l'effet provoquée par la réduction des taux de potassium) et les diurétiques (augmentation de l'élimination du potassium).

Le traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine peut réduire l'exposition au budésonide, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose.

Une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets de certains corticostéroïdes ont été observées chez des femmes qui étaient également traitées avec des œstrogènes et des stéroïdes contraceptifs, mais ces effets n'ont pas été observés lors de la prise concomitante de budésonide et de contraceptifs oraux combinés à faible dose (éthinyloestradiol/désogestrel: 30 µg/150 µg).

Bien que n'ayant pas été étudiée, l'administration concomitante de cholestyramine ou d'antiacides avec CORTIMENT pourrait réduire l'utilisation du budésonide. Ces préparations doivent donc être prises au moins deux heures avant ou après CORTIMENT.

Comme la fonction surrénalienne et/ou hypophysaire peut être supprimée, un test de stimulation à l'ACTH utilisé pour diagnostiquer une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire peut donner des résultats faussés (faible taux de cortisol).

### **Effet médicament-aliments**

Après une ingestion importante de jus de pamplemousse (qui inhibe l'activité du CYP3A4 surtout dans la muqueuse intestinale), l'exposition systémique au budésonide administré par voie orale a été augmentée par un facteur d'environ deux. L'ingestion de pamplemousse et de jus de pamplemousse doit donc être évitée pendant le traitement avec CORTIMENT (les autres jus de fruits comme les jus d'orange ou de pomme n'inhibent pas l'activité du CYP3A). [Voir la section Interactions médicamenteuses – Inhibiteurs du CYP3A4].

Pour plus de renseignements sur la pharmacocinétique de l'effet des aliments, voyez la section PHARMACOCINÉTIQUE – Absorption.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et ajustement du dosage**

La dose quotidienne recommandée pour l'induction de la rémission chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée est d'un (1) comprimé de 9mg le matin, pour une période de temps possible de 8 semaines.

### **Omission de dose**

Si le patient oublie de prendre une dose, vous devez lui indiquer de prendre la dose omise dès que possible à moins que la prise de la dose suivante soit imminente. Dans ce cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et continuer à prendre le médicament à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre une double dose.

### **Administration**

Un comprimé de CORTIMENT 9mg est pris par voie orale le matin, après le déjeuner de préférence. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et on ne doit pas le briser, le broyer ni le mâcher, car l'enrobage pelliculé est conçu pour assurer la libération prolongée du budésonide.

## **SURDOSAGE**

On a rapporté, rarement, des cas de toxicité aiguë et/ou de décès après un surdosage avec des glucocorticostéroïdes. En raison de la faible disponibilité systémique des comprimés Cortiment, on ne s'attend pas à ce qu'un surdosage aigu, même à des doses très élevées, entraîne une crise clinique aiguë.

En cas de surdosage aigu, aucun antidote spécifique n'est disponible. Le traitement repose sur un lavage gastrique immédiat ou sur le vomissement des contenus gastriques suivi d'un traitement symptomatique de soutien.

En cas de surdosage chronique susceptible de provoquer une suppression de l'axe HHS ou d'autres effets indésirables, il peut s'avérer nécessaire de stopper le traitement (d'une façon graduelle appropriée). Toutefois, si l'affection traitée par les corticostéroïdes est suffisamment importante/grave pour nécessiter un traitement continu avec des stéroïdes, une diminution de dose temporaire peut être nécessaire.

Le traitement avec les comprimés CORTIMENT provoque une plus faible réduction des taux de stéroïdes systémiques comparativement à celle qui résulte de traitements oraux de glucocorticostéroïdes conventionnels.

**Pour le traitement d'une surdose de médicament présumée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.**

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

CORTIMENT est un corticostéroïde qui agit en partie de façon locale. La préparation contient du budésonide dans un comprimé à libération retardée et prolongée. Le mécanisme d'action exact du budésonide pour le traitement de la colite ulcéreuse (CU) n'est pas complètement élucidé. En général, le budésonide inhibe plusieurs processus inflammatoires, notamment la production de cytokines, l'activation des cellules inflammatoires et l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et épithéliales. À des doses équivalentes sur le plan clinique à celles de la prednisolone, le budésonide inhibe significativement moins l'axe HHS et il a un plus faible impact sur les marqueurs de l'inflammation. Les données des études de pharmacologie clinique et de pharmacocinétique indiquent que le mode d'action de CORTIMENT est basé sur une action locale dans les intestins. Il possède une activité anti-inflammatoire topique et il réduit les taux de cortisol, bien que possiblement à un moindre degré que les glucocorticoïdes systémiques conventionnels.

### **Pharmacodynamique**

Le budésonide possède un effet glucocorticoïde marqué et un effet minéralocorticoïde faible et l'affinité de cette molécule aux récepteurs des glucocorticoïdes, qui reflète la puissance

intrinsèque du médicament, est environ 200 fois plus grande que celle du cortisol et 15 fois celle de la prednisolone.

#### *Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sur les taux de cortisol endogènes*

Le traitement avec des glucocorticostéroïdes actifs de façon systémique est associé à une suppression des concentrations de cortisol endogène et une inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Après 8 semaines de traitement, le pourcentage de patients dont les taux de cortisol plasmatique matinal étaient relativement bas a été de 25,8 % avec CORTIMENT 9 mg et de 3,0 % avec le placebo. Au cours d'une autre petite étude clinique menée auprès de patients traités quotidiennement avec CORTIMENT 9 mg, le test de stimulation à l'ACTH a été anormal chez 6 patients sur 15 (40,0 %) après 4 semaines de traitement et chez 8 patients sur 14 (57,1 %) après 8 semaines de traitement.

### **Pharmacocinétique**

La préparation contient du budésonide dans un noyau de comprimé à libération prolongée. Le noyau du comprimé est entérosoluble (gastro-résistant) pour le protéger contre la dissolution dans les sucs gastriques et qui retarde ainsi la désintégration de l'enrobage jusqu'à ce que le comprimé atteigne l'intestin grêle. Lors de la désintégration de l'enrobage, les contenus du noyau (budésonide) sont libérés de façon prolongée en fonction du temps passé dans l'intestin.

### **Absorption**

Après une seule administration de CORTIMENT 9 mg par voie orale à des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) a été de  $1,35 \pm 0,96$  ng/mL, le délai jusqu'à l'obtention de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) a été en moyenne de  $13,3 \pm 5,9$  h bien qu'il ait varié entre les différents patients et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ( $AUC_{0-t}$ ) a été d'environ  $13,6 \pm 7,8$  ng·hr/mL. Les paramètres pharmacocinétiques de CORTIMENT 9 mg possèdent un fort degré de variabilité entre les sujets. Il n'y a pas eu d'accumulation de budésonide en fonction de l'AUC et du  $C_{max}$  après 7 jours d'administration de CORTIMENT 9 mg une fois par jour.

L'administration concomitante de CORTIMENT avec de la nourriture a été suivie d'une réduction statistiquement significative de l' $AUC_{0-t}$  et de la  $C_{max}$  à 91 % et 73 % des valeurs mesurées à jeun. On considère que ces réductions n'ont qu'une importance clinique limitée. Il a été démontré qu'il n'y a pas de potentiel pour une accumulation de médicament après des administrations de doses répétées.

### **Distribution**

Le budésonide possède un grand volume de distribution, entre 2,2 et 3,9 L/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 % en moyenne.

### **Métabolisme**

Après son absorption, le budésonide est sujet à un métabolisme de premier passage (80 à 90 %). Les expériences in vitro dans les microsomes du foie humain ont démontré que le budésonide est rapidement et très grandement biotransformé, principalement par le CYP3A4, en ses 2 métabolites principaux, le 6 $\beta$ -hydroxy budésonide et la 16 $\alpha$ -hydroxy prednisolone. L'activité glucocorticoïde de ces métabolites est négligeable (<1/100) comparativement à celle du composé original. Les études in vivo utilisant des doses intraveineuses administrées à des sujets

en bonne santé confirment les constatations in vitro et démontrent que le budésonide possède une clairance plasmatique élevée, 0,9 à 1,8 L/min. Ces valeurs élevées de clairance plasmatique approchent celles de la circulation sanguine estimée vers le foie, ce qui suggère que le budésonide est un médicament à clairance hépatique élevée.

La demi-vie d'élimination plasmatique,  $t_{1/2}$ , après une administration intraveineuse de budésonide, varie entre 2,0 et 3,6 h. La demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) après une administration orale de CORTIMENT 9 mg varie entre 5,4 et 8,2 h.

### **Excrétion**

Le taux d'élimination du budésonide est limité par son absorption. Le budésonide possède une clairance systémique élevée d'environ 1,2 L/min. Il est excrété dans l'urine et les selles sous la forme de ses métabolites. Après une administration orale ou intraveineuse de budésonide micronisé [ $^3\text{H}$ ], environ 60 % de la radioactivité reçue est retrouvée dans l'urine. Les principaux métabolites, notamment le 6 $\beta$ -hydroxy budésonide et la 16 $\alpha$ -hydroxy prednisolone, sont principalement excrétés par les reins, intacts ou dans leurs formes conjuguées. On ne détecte aucun budésonide inchangé dans l'urine.

### **Population pédiatrique**

Aucune donnée ni aucune expérience ne sont disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques de CORTIMENT dans la population pédiatrique.

### **Populations et affections particulières**

#### **Pédiatrie : ( $\leq 18$ ans)**

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de CORTIMENT pour des patients d'âge pédiatrique n'ont pas été établies. Il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament pour cette population de patients. Les glucocorticostéroïdes peuvent provoquer une réduction de la rapidité de la croissance.

#### **Gériatrie ( $\geq 65$ ans)**

Il n'existe pas suffisamment de données adéquates pour les sujets âgés de 65 ans et plus. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce médicament chez les personnes âgées à cause du potentiel d'une baisse des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et à cause de la possibilité accrue de maladies ou traitements concomitants

#### **Insuffisance hépatique:**

Une réduction de la fonction hépatique peut nuire à l'élimination de glucocorticoïdes, ce qui peut provoquer une augmentation des effets systémiques et de la toxicité de CORTIMENT. On doit donc faire preuve de prudence pendant le traitement des patients dont la fonction hépatique est réduite et suivre ceux-ci attentivement.

#### **Insuffisance rénale:**

L'utilisation de CORTIMENT n'a pas été étudiée chez des patients dont la fonction rénale est réduite; on doit donc faire preuve de prudence pendant le traitement de ces patients et les suivre attentivement.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conservez le médicament à la température ambiante contrôlée 15 à 30 °C

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instructions spéciales.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La préparation contient du budésonide dans un comprimé renfermant un noyau à libération prolongée. Le noyau du comprimé est entérosoluble (gastro-résistant). Lors de la désintégration de l'enrobage, les contenus du noyau (budésonide) sont libérés de façon continue en fonction du temps passé dans l'intestin.

CORTIMENT (budésonide), pour administration orale, contient du budésonide, un corticostéroïde synthétique comme ingrédient actif. Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants: acide stéarique, lécithine, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, copolymères de l'acide méthacrylique des types A et B, talc, triéthylcitrate et dioxyde de titane.

CORTIMENT ne contient pas de gluten ni de phtalates.

Les comprimés CORTIMENT, 9 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, doublement convexes portant l'inscription « MX9 » sur un côté. Les comprimés sont emballés dans des emballages-coques de feuilles de polyamide / aluminium/ PVC à travers lesquelles les comprimés sont expulsés; les emballages-coques sont contenus dans une boîte de carton. Chaque emballage-coque renferme 10 comprimés. Les boîtes contiennent 20, 30, 40, 50, 60 ou 80 comprimés. Il se peut que les formats de boîtes ne soient pas tous commercialisés.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Budésonide

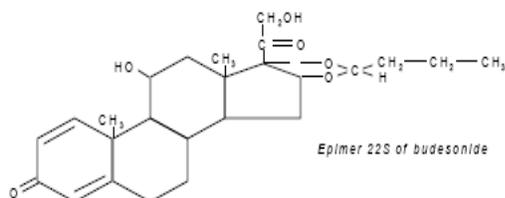
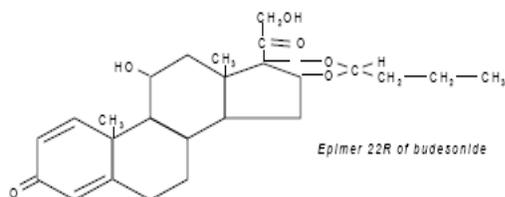
Nom chimique : (RS)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21 tétrahydroxypregna-1,4-diène-3,20-dione  
16,17-acétal cyclique avec butyraldéhyde.

Le budésonide est un mélange de deux formes épimériques,  
l'épimère A (C-22S) et l'épimère B (C-22R)

Formule moléculaire :  $C_{25}H_{34}O_6$

Masse moléculaire : 430,5

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: poudre blanche à blanc cassé, insipide, inodore  
pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool  
et complètement soluble dans le chloroforme.

## ESSAIS CLINIQUES

### Plan des études et données démographiques sur les patients

Deux études aux plans semblables : randomisées, à double insu, contrôlées par placebo d'une durée de 8 semaines (CORE I et CORE II) ont été menées auprès d'un total de 970 patients adultes atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère ou modérée dont l'indice d'activité de la maladie pour la colite ulcéreuse (IAMCU) était  $\geq 4$  et  $\leq 10$ . L'IAMCU est une échelle à quatre composantes (score total possible de 0 à 12) qui comprend des évaluations cliniques basées sur la fréquence des selles, les saignements rectaux, l'apparence de la muqueuse et l'évaluation par le médecin de l'activité de la maladie (score possible de 0 à 3 pour chacune des composantes). Les patients atteints de proctite limitée au côlon distal (jusqu'à 15 cm au-dessus de la ligne pectinée) et/ou ceux atteints de colite infectieuse ont été exclus. Un total de 899 patients inclus dans les études CORE I et CORE II présentaient des signes histologiques compatibles avec la CU active.

Les deux études ont comparé CORTIMENT 9 mg et 6 mg à un placebo et ont inclus un groupe de référence actif (mésalamine 2,4 g par jour dans l'étude 1, et une autre préparation de budésonide [9 mg par jour] dans l'étude 2). Le principal résultat étudié a été l'induction de la rémission après 8 semaines de traitement. On a défini la rémission comme l'obtention d'un IAMCU  $\leq 1$ , avec des scores de 0 pour les saignements rectaux, la fréquence des selles et l'apparence de la muqueuse (aucune preuve de friabilité de la muqueuse) et une réduction  $\geq 1$  point pour un score basé seulement sur l'endoscopie.

Dans ces études, un total de 232 patients ont été traités avec CORTIMENT 9 mg, 230 patients avec CORTIMENT 6 mg, et 210 patients ont reçu un placebo.

### Résultats des études

Dans l'ensemble, 56 % à 57 % des patients étaient des hommes et l'âge médian a été de 42 à 44 ans. Dans l'étude CORE I, 50 % des patients étaient caucasiens, 7 % étaient des Afro-Américains et 34 % étaient d'origine asiatique. Dans l'étude CORE II, plus de 99 % des patients étaient caucasiens. Le score médian de l'IAMCU au début des deux études était de 7. Le taux d'achèvement de l'étude a été de 71 % dans l'étude et de 66 % dans l'étude CORE II. Dans les deux études, la proportion de patients traités avec CORTIMENT 9 mg obtenant une rémission clinique a été significativement plus élevée sur le plan statistique comparativement aux patients traités avec le placebo (voir le Tableau 3). Les deux études ont donc démontré la supériorité des comprimés CORTIMENT 9 mg à induire la rémission à la semaine 8 comparativement au placebo.

<b>Tableau 3. Induction de la rémission dans les études 1 (CORE I) et 2 (CORE II)</b>		
<b>Groupe de traitement</b>	<b>Étude CORE I n/N (%)</b>	<b>Étude CORE II n/N (%)</b>
<b>CORTIMENT 9 mg</b>	22/123 (17,9)	19/109 (17,4)
<b>CORTIMENT 6 mg</b>	16/121 (13,2)	9/109 (8,3)
<b>Placebo</b>	9/121 (7,4)	4/89 (4,5)
<b>Différence entre CORTIMENT 9 mg et le placebo (Intervalle de confiance de 95 %)</b>	10,4 % (2,2 %, 18,7 %) Valeur p = 0,0143	12,9 % (4,6 %, 21,3 %) Valeur p = 0,0047

On définit la rémission comme l'obtention d'un IAMCU  $\leq 1$ , avec des scores de 0 pour les saignements rectaux, la fréquence des selles et l'apparence de la muqueuse et avec une réduction  $\geq 1$  point pour le score basé seulement sur l'endoscopie.<sup>2</sup>

La principale analyse de population n'incluait que des patients dont l'histologie était compatible pour la CU au début de l'étude.

## TOXICOLOGIE

Les données précliniques ont démontré que le budésonide produit des effets possiblement semblables à ceux des autres glucocorticoïdes, comme une augmentation de poids, une atrophie des glandes surrénales et du thymus et qu'il a également des effets sur les décomptes de leucocytes. Comme les autres glucocorticostéroïdes et en fonction de la dose et de la durée de la maladie en cause, ces effets stéroïdiens peuvent également être pertinents pour les humains.

Au cours d'une étude de 28 jours, on a administré par voie orale à des singes *Cynomolgus* 18 mg par jour de budésonide MMX ou une autre préparation de budésonide (ENTOCORT®). On n'a constaté aucun signe de toxicité clinique significative associée à l'utilisation des médicaments. Quelques animaux ont subi une réduction relative du poids de leur thymus accompagnée de signes microscopiques correspondants et une réduction du poids de leurs glandes surrénales, mais sans modifications microscopiques correspondantes. Les taux de cortisol sériques matinaux n'ont pas été changés de façon significative.

Les renseignements suivants sont basés sur des études menées pour une autre préparation de budésonide. (ENTOCORT®).

### Toxicologie aiguë et après doses répétées

La DL50 à 3 semaines après l'administration orale de budésonide a été d'environ 400 mg/kg chez les rats mâles et  $\geq 800$  mg/kg chez la souris. Les animaux survivants ont présenté une réduction importante de leur gain de poids corporel.

Au cours d'une étude menée pendant 4 semaines chez des rats en utilisant du budésonide par voie orale, on a noté une atrophie des glandes surrénales et du système lymphoïde de même que des ulcères gastriques. Dans les chiens Beagle, on a noté des effets stéroïdiens typiques à la dose orale de 1 mg/kg/jour administrée pendant 4 semaines (atrophie des glandes surrénales et du système lymphoïde, augmentation des graisses dans le myocarde et du glycogène dans le foie).

Au cours d'une étude de 4 semaines menée sur des singes *Cynomolgus*, on n'a noté aucun effet toxique significatif attribuable au traitement jusqu'à des doses de 1 mg/kg/jour.

Au cours d'une étude menée pendant 6 mois sur des singes *Cynomolgus*, on a rapporté des changements du poids corporel et une légère réduction des taux de cortisol aux doses de 0,5 et 2mg/kg. On a rapporté les constatations suivantes à la dose de 5 mg/jour : légère augmentation du poids du foie et légère baisse du poids des glandes surrénales, élévations des taux de glucose chez les femelles et pour les mâles, élévation des protéines plasmatiques et réduction de la cellularité.

#### Tératologie et toxicologie reproductive

Des doses de 500 µg/kg de poids corporel administrées quotidiennement par voie sous-cutanée à des rates pendant les jours 6 à 15 de leur gestation ont été associées à une détérioration de leur état général (piloérection, somnolence, réduction de la consommation de nourriture et du gain de poids corporel), à quelques pertes fœtales, à une réduction du poids des petits et à une augmentation de la fréquence des anomalies fœtales. Des doses sous-cutanées excédant 100 µg/kg doivent être considérées tératogènes chez le rat.

Au cours d'une autre étude, des doses quotidiennes de 0,01, 0,05 et 0,1 à 0,25 mg/kg ont été administrées en inhalation à des rates pendant les jours 6 à 15 de leur gestation. La dose la plus élevée a été associée à une certaine réduction du gain de poids par les fœtus, mais il n'y a eu aucun signe d'effet attribuable au budésonide sur le développement fœtal pour toutes les doses.

Des doses quotidiennes de 5, 25 et 125 µg/kg administrées par voie sous-cutanée à des lapines pendant les jours 6 à 18 de leur gestation ont été associées à une réduction de la consommation de nourriture et du gain du poids corporel pendant la quatrième semaine de gestation dans les groupes de doses faibles et moyennes. Dans le groupe de dose élevée, toutes les lapines ont avorté à la fin de la période de gestation. Dans le groupe de dose moyenne, on a noté une augmentation nette de la fréquence des anomalies; on a principalement observé des anomalies squelettiques (surtout au crâne et aux vertèbres).

#### *Fertilité et performance reproductrice*

On a administré des doses quotidiennes de 0,01, 0,05 et 0,19 µmol/kg par voie sous-cutanée à des rats mâles pendant 9 semaines et à des rats femelles pendant deux semaines avant la gestation et pendant une période de temps pouvant aller jusqu'à 21 jours postpartum. On n'a rapporté aucun effet significatif sur la fertilité des rats. La progéniture des rats traités à la dose la plus élevée a fait preuve d'une réduction de la viabilité périnatale et postnatale. Les rates ayant mis bas ont subi une réduction de leur gain de poids.

#### Études de mutagénicité

Le budésonide n'a fait preuve d'aucun effet mutagène dans plusieurs tests in vitro et in vivo (notamment l'épreuve d'Ames de mutagénicité sur *Salmonella*/microsome et le test du micronoyau chez la souris).

### Études de carcinogénicité

Une étude menée pendant 21 mois chez des souris recevant jusqu'à 200 µg/kg/jour de budésonide par voie orale n'a démontré aucune constatation carcinogénique associée à ce médicament.

Une étude menée pendant 24 mois chez des rats S-D à qui on a administré 10, 25 et 50 µg/kg/jour de budésonide par voie orale a démontré une petite (significative sur le plan statistique) augmentation du nombre de gliomes chez les mâles appartenant au groupe de dose le plus élevé, de même qu'une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques pour les rats appartenant aux groupes de doses moyennes et élevées. Toutefois, une telle augmentation de la fréquence des gliomes n'a pas été rapportée dans deux études supplémentaires de 24 mois portant sur la carcinogénicité (une étude a été menée sur des rats S-D et l'autre sur des rats Fisher) pour aucun des groupes traités avec le budésonide (ni pour les groupes témoins actifs traités avec de la prednisone ou de l'acétonide de triamcinolone). De plus, on a également noté une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez les rats S-D mâles (c'est-à-dire pendant la deuxième période de 24 mois) dans tous les trois groupes de stéroïdes (budésonide, prednisolone, acétonide de triamcinolone), indiquant ainsi un effet imputable à la classe des glucocorticostéroïdes.

## RÉFÉRENCES

1. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, Marmo R, Massari A, Molteni P, Maconi G, Porro GB. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:483- 489.
- 2 CHMP (2008). Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Ulcerative Colitis. EMA London
3. D'Haens G. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132; 763-786.
4. Jafri, S., & Paricha, P. (2010). Chapter 39 Agents Used for Diarrhea, Constipation and Inflammatory Bowel Disease. In Hardman J., & JE L, *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. London: McGraw Hill.
5. Sandborn, W. (2010). Chapter 28 Therapeutic Approaches to the Treatment of Ulcerative Colitis. In Taragan S., Shanahan F., & Karp L., *Inflammatory Bowel Disease Translating Basic Science into Clinical Practice*. London: Wiley-Blackwell.
6. Sandborn, W. J., Travis S., Moro Luigi., Jones Richard., Gaultille Theres., Bagin Robert., Huang Michael., Yeung Phil., Ballard David. Once-Daily Budesonide MMX® Extended - Release Tablets Induce Remission in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results from **CORE I** Study. *Gastroenterology*, 2012;143:1218-1226.
7. Sweetman, S. (2010, May). The Complete Drug Reference Online. Tiré de [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) CORTIMENT®MMX
8. Travis S.P.L., Danese S., Kupcinskis L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P., Moro L., Jones R., Ballard D., Masure J., Rossini M., Sandborn W.J. Once-daily budesonide MMX in active, mild to moderate ulcerative colitis: results from randomised **CORE II** study. *Gut* 2014;63:433-441.
9. Monographie de produit d'ENTOCORT® (capsules de budésouide à libération iléale contrôlée 3 mg). Astra Zeneca Canada Inc. 17 février, 2015.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS  
LISEZ ATTENTIVEMENT POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON  
SÛRE ET EFFICACE**

Pr **CORTIMENT<sup>®</sup>MMX**

**Comprimés de budésonide à libération retardée et prolongée, 9 mg**

Lisez ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre CORTIMENT et chaque fois que vous ferez renouveler votre ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et il ne vous donnera pas toute l'information disponible sur ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre affection médicale et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur CORTIMENT lui ont été communiqués.

**Les raisons d'utiliser ce médicament?**

On utilise CORTIMENT chez les adultes pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée. Cette affection est caractérisée par une inflammation du côlon et du rectum.

**Les effets de ce médicament?**

On pense que CORTIMENT réduit la quantité de substances qui provoquent une inflammation des tissus corporels. Cela aide à réduire les symptômes de la colite ulcéreuse comme la douleur et la diarrhée.

**Quels sont les ingrédients de CORTIMENT?**

Ingrédients médicinaux: l'ingrédient médicinal est le budésonide. Chaque comprimé contient 9 mg de budésonide.

Ingrédients non médicinaux : les ingrédients non médicinaux sont: acide stéarique, lécithine (dérivée de l'huile de soja), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, copolymères de l'acide méthacrylique des types A et B, talc, triéthylcitrate et dioxyde de titane.

**CORTIMENT est distribué dans les présentations de dosage suivantes:**

Les comprimés de 9 mg de CORTIMENT sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, doublement convexes et portent l'inscription « MX9 » sur un côté. Ils sont distribués en emballages-coques munis d'une feuille de papier aluminium à travers laquelle on doit expulser le comprimé et distribués dans une boîte de carton.

**N'utilisez pas CORTIMENT si:**

- vous êtes allergique au budésonide ou à l'un des ingrédients de CORTIMENT.
- vous êtes allergique aux arachides ou au soja. CORTIMENT contient de la lécithine dérivée de l'huile de soja.
- vous êtes atteint d'une infection.
- vous êtes atteint de tuberculose.

**Pour diminuer votre risque de subir des réactions indésirables et vous assurer de bien utiliser ce produit, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre**

**CORTIMENT. Indiquez-lui toutes les affections et problèmes médicaux dont vous êtes atteint, notamment :**

- les problèmes hépatiques ou rénaux actuels ou passés.
- les interventions chirurgicales que vous comptez subir.
- la varicelle ou la rougeole ou votre exposition à un risque de varicelle ou de rougeole.
- la présence d'une infection.
- un cas de diabète dans votre famille, actuel ou passé.
- la présence ou un antécédent de tuberculose.
- une tension artérielle élevée actuellement ou dans le passé.
- si vos os sont friables.
- des ulcères gastriques actuels ou passés.
- la présence d'une autre affection médicale.
- si vous êtes enceinte ou si vous comptez le devenir. On ignore si les comprimés CORTIMENT peuvent provoquer des lésions chez un bébé à naître.
- si vous allaitez ou si vous comptez allaiter. CORTIMENT peut être transmis dans le lait maternel et être préjudiciable à votre bébé. Votre professionnel de la santé et vous-même devez décider si vous devez prendre CORTIMENT ou si vous pouvez allaiter. Vous ne pouvez faire les deux.
- si vous recevez des traitements avec d'autres stéroïdes.
- ou un cas de problèmes de santé mentale dans votre famille.

L'utilisation de CORTIMENT n'est pas recommandée aux enfants.

**Autres mises en garde notables:**

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez CORTIMENT. Ces aliments peuvent augmenter les taux de CORTIMENT dans votre sang et influencer la façon dont ce médicament agit.

CORTIMENT peut influencer les résultats de certains examens médicaux. Informez votre médecin de votre traitement par CORTIMENT si vous devez passer un examen de dépistage de l'insuffisance surrénalienne.

Communiquez avec votre médecin si vous développez des problèmes de vision. CORTIMENT peut causer l'opacification du cristallin (cataractes) ou l'augmentation de la pression oculaire (glaucome).

CORTIMENT contient du lactose monohydraté, un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous êtes intolérant à certains sucres, communiquez avec lui avant de prendre ce médicament.

**Dites à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris tous les médicaments, les vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.**

Il est particulièrement important que vous disiez à votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un ou plusieurs des médicaments qui suivent :

- le kétoconazole ou l'itraconazole servant à traiter certaines infections fongiques;

- les médicaments utilisés pour traiter le VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, produits contenant du cobicistat);
- la carbamazépine servant au traitement de l'épilepsie;
- les glycosides cardiaques et les diurétiques;
- les médicaments qui contiennent des œstrogènes, comme les hormones servant à la thérapie de substitution hormonale et certains contraceptifs oraux;
- la cholestyramine que l'on utilise pour abaisser les taux de cholestérol ou pour réduire les démangeaisons provoquées par certains problèmes hépatiques, ou les antiacides, qui sont utilisés pour neutraliser l'acide produit par votre estomac.

- Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec CORTIMENT.

**Les produits suivants peuvent interagir avec CORTIMENT :**

- les stéroïdes comme la prednisolone ou la dexaméthasone.
- la cholestyramine que l'on utilise pour abaisser les taux de cholestérol ou pour réduire les démangeaisons provoquées par certains problèmes hépatiques, les antiacides. Ces médicaments doivent donc être pris au moins deux heures avant ou après CORTIMENT.
- le kétoconazole ou l'itraconazole servant à traiter certaines infections fongiques.
- les médicaments qui contiennent des œstrogènes, comme les hormones servant à la thérapie de substitution hormonale et certains contraceptifs oraux.
- les glycosides cardiaques et les diurétiques.
- les inhibiteurs de la protéase du VIH comme le ritonavir et le nelfinavir.
- la carbamazépine servant au traitement de l'épilepsie.
- l'érythromycine, un antibiotique.

**Comment prendre CORTIMENT :**

Prenez toujours ce médicament exactement selon les directives de votre médecin. Consultez-le en cas d'incertitude.

- La dose recommandée est d'un comprimé le matin, après le déjeuner de préférence.
- Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau. Vous ne devez pas broyer, casser, ni mâcher le comprimé.
- Vous prendrez habituellement ce médicament tous les jours pendant une durée maximale de huit semaines.
- Continuez à prendre CORTIMENT selon les directives de votre médecin même si vous commencez à vous sentir mieux.

**Dose habituelle pour les adultes :**

Un comprimé de 9 mg une fois par jour le matin, après le déjeuner de préférence pendant une durée possible de huit semaines.

**Surdose :**

Si vous prenez plus de comprimés CORTIMENT que prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous pensez avoir pris trop de CORTIMENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou avec le Service d'urgence de votre hôpital ou le Centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Omission de dose :**

Si vous oubliez de prendre votre comprimé CORTIMENT, prenez-le dès que vous constatez votre oubli. Si le moment de votre dose suivante est presque arrivé, ne prenez pas la dose omise. Ne doublez pas votre dose pour compenser pour le comprimé oublié.

**Quelles sont les réactions indésirables possibles de l'utilisation de CORTIMENT?**

En prenant CORTIMENT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent se produire lors de la prise de ce médicament:

- de la nausée.
- des douleurs abdominales.
- du ballonnement abdominal.
- une sécheresse de la bouche.
- des maux de tête.
- de l'insomnie.
- des douleurs musculaires ou des crampes.
- des maux d'estomac.
- des symptômes cushingoïdes, comme un visage rond, de l'acné, une prise de poids et une tendance à avoir facilement des bleus.
- un faible taux de potassium dans votre sang, ce qui peut entraîner une faiblesse ou de la fatigue, de la soif et une sensation de picotement.
- une dépression.
- le cœur qui bat très fort (palpitations).
- une indigestion (dyspepsie).
- une éruption cutanée (« rash ») ou des démangeaisons.
- des règles abondantes ou irrégulières chez les femmes.
- une douleur dorsale

Les médicaments comme CORTIMENT (corticostéroïdes) peuvent modifier la production normale d'hormones stéroïdiennes par votre corps. Parmi les effets de cette réaction, on retrouve:

- des changements dans la densité minérale osseuse (amincissement des os).
- du glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur des yeux).
- des effets sur les glandes surrénales (petites glandes situées près des reins).

CORTIMENT peut réduire votre capacité à combattre les infections et vous devez:

- éviter le contact avec les personnes atteintes de la varicelle ou de la rougeole.
- Communiquer avec votre médecin si vous présentez des signes d'infection comme:
- de la fièvre.
- de la douleur.
- des courbatures, des frissons, de la fatigue.

- de la nausée ou des vomissements.

L'utilisation de corticostéroïdes pendant une longue période de temps réduit votre capacité à faire face au stress. À la salle d'urgence ou avant de subir une intervention chirurgicale, indiquez à votre médecin si vous vous sentez stressé ou si vous ressentez des symptômes comme :

- de la fatigue, de la faiblesse, un sentiment de défaillance.
- de la nausée ou des vomissements.

La prise de corticostéroïdes peut vous amener à avoir trop des stéroïdes dans votre sang (hypercorticisme). Consultez votre médecin si vous présentez des symptômes attribuables à la présence de trop de médicament comme:

- un faciès arrondi (visage de lune).
- présence de bosses graisseuses entre vos omoplates (bosse de bison).
- acné, tendance aux ecchymoses, enflure des chevilles.
- poils plus nombreux ou plus épais sur le corps et le visage.

Certains problèmes de santé mentale peuvent se produire lors de la prise de stéroïdes comme CORTIMENT. Cette complication se produit, rarement, lorsque de fortes doses sont prises pendant des périodes de temps prolongées. Consultez un médecin si vous remarquez un problème mental chez vous-même ou chez une personne que vous connaissez qui prend CORTIMENT, en particulier une dépression ou l'apparition de pensées autodestructrices (suicide).

Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires importants			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Réduction du cortisol sanguin	T		
<b>RARE</b>			
Étourdissement	T		
Grippe	T		
Enflure des jambes	T		
Élévation des décomptes de globules blancs		T	
Gaz gastriques ou intestinaux excessifs	T		
Changement de comportement comme nervosité ou sautes d'humeur	T		
Réaction allergique, y compris urticaire et enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et de la gorge. Cela peut rendre la respiration difficile.			T

Si vous ressentez un symptôme ou un effet secondaire ennuyeux non mentionné ici ou qui devient suffisamment intense pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez aider à améliorer la sécurité dans l'utilisation des produits de santé par les Canadiens en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à identifier les nouveaux effets secondaires et à changer les renseignements sur l'innocuité des produits.

#### **3 façons de faire une déclaration:**

- En ligne au [MedEffect](#);
- Par téléphone 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur et en l'envoyant par:
  - télécopieur au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice Postal 1908C  
Ottawa, ON  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur sont disponibles au [MedEffect](#).

*NOTA: si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de vos effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne dispense pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage:**

Conservez à la température ambiante contrôlée 15-30°C.

Gardez hors de la portée des enfants.

### **Si vous désirez obtenir plus de renseignements sur CORTIMENT**

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous pouvez trouver la monographie de produit complète qui a été préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ce feuillet d'information sur le médicament destiné aux patients en visitant le Site Web de Santé Canada; ou en appelant au numéro de téléphone du fabricant au 1-866-384-1314.

Ce feuillet a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 23 mai 2018