

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

CORTIFOAM

Acétate d'hydrocortisone USP à 10 %

Mousse rectale de corticostéroïde anti-inflammatoire

Laboratoires Paladin inc.
6111, avenue Royalmount, bureau 102
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de préparation :
Le 7 juillet 2009

N° de contrôle : 131117

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

NOM DU MÉDICAMENT

CORTIFOAM

(Acétate d'hydrocortisone USP à 10 %)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Mousse rectale de corticostéroïde anti-inflammatoire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action de Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10 %) semble être relié à l'effet anti-inflammatoire de l'acétate d'hydrocortisone qui s'exerce localement sur la muqueuse plutôt qu'à un effet général résultant de l'absorption de l'hydrocortisone.

INDICATIONS

Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10 %) est indiqué pour le traitement adjuvant de la colite ulcéreuse du côlon sigmoïde, de la rectosigmoïdite, de la rectite granulomateuse et de la rectite ulcéreuse.

CONTRE-INDICATIONS

Les corticostéroïdes intra-rectaux sont contre-indiqués, entre autres, dans les cas d'obstruction, d'abcès et de perforation, de péritonite, d'anastomoses intestinales récentes, de fistules étendues et de fistules cutanées. La tuberculose (active, latente ou dont la guérison est douteuse), l'herpès simplex oculaire, la varicelle, la vaccine et la psychose aiguë sont généralement considérés comme des contre-indications à l'utilisation des corticostéroïdes.

Parmi les autres contre-indications, on trouve également : ulcères gastro-duodénaux actifs, glomérulonéphrite aiguë, myasthénie grave, ostéoporose, diverticulite, thrombophlébite, troubles psychiques, grossesse, diabète, hyperthyroïdie, coronaropathies aiguës, hypertension, réserve de force réduite du cœur et infections locales ou générales, y compris les mycoses et les maladies exanthémateuses. Dans de tels cas, il faut évaluer les bénéfices prévisibles du traitement aux corticostéroïdes en regard des risques encourus.

Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10 %) est également contre-indiqué dans les cas d'infection fongique générale et en présence d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

MISES EN GARDE

ATTENTION : Le contenu est inflammable et le contenant aérosol risque d'exploser s'il est exposé à une source de chaleur.

N'insérer aucune partie du contenant aérosol dans l'anus.

Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue ou d'une étincelle. Le contenu est maintenu sous pression. Ne pas réfrigérer. Ne pas immerger dans l'eau chaude; tenir éloigné des radiateurs, des cuisinières et des sources de chaleur. Ne pas percer ou brûler le contenant, ni le conserver à des températures supérieures à 50 °C.

Puisque Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10%) n'est pas expulsé de l'intestin, l'absorption d'hydrocortisone dans la circulation sanguine peut être plus importante avec Coartifoam qu'avec les formulations de corticostéroïdes en lavement. Il importe de cesser le traitement s'il n'y a aucun signe d'amélioration sur les plans clinique ou proctologique deux à trois semaines après avoir commencé le traitement par Cortifoam, ou si l'état du patient se détériore.

Les signes et symptômes d'une perforation intestinale et d'une péritonite peuvent être difficiles à détecter pendant la corticothérapie.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Un examen rectal complet doit être effectué avant d'instaurer le traitement, afin d'éliminer toute possibilité de pathologie grave et d'évolution de l'affection.

Ne pas utiliser sur des plaies infectées sauf en association avec des agents anti-infectieux.

Le traitement aux corticostéroïdes doit être administré avec prudence chez les patients atteints de maladie ulcéreuse grave, car ces patients présentent un risque accru de perforation de la paroi intestinale. Lorsqu'une chirurgie s'impose, il est risqué d'attendre plus de quelques jours pour avoir une réponse satisfaisante au traitement. Durant le traitement par Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10 %), il convient de prendre les précautions générales communes à tous les traitements aux corticostéroïdes. Il s'agit notamment de l'arrêt progressif du traitement, en cas de possibilité d'une insuffisance surrénalienne et d'un arrêt de la croissance chez l'enfant. Comme avec tous les médicaments, il peut arriver, quoique rarement, que des personnes aient des

réactions défavorables dans certaines conditions; une surveillance attentive est recommandée chez ces patients. Si des réactions graves ou des anomalies surviennent, la corticothérapie doit être interrompue immédiatement et des mesures appropriées doivent être prises. Ce produit ne doit pas être utilisé durant la période postopératoire précoce ou immédiate suivant une iléorectostomie.

Les patients doivent être avisés d'informer les médecins qu'ils consulteront à l'avenir de la prise antérieure de corticostéroïdes.

Utilisation durant la grossesse

Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse car leur innocuité durant cette période n'a pas été pleinement établie.

Dans les cas où des corticostéroïdes doivent être administrés durant la grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre, le nouveau-né devra faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe d'hypoadrénalisme, et il importera d'administrer le traitement approprié, le cas échéant.

Femmes qui allaitent

Les mères qui utilisent Cortifoam doivent être avisées de ne pas allaiter.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les corticostéroïdes peuvent provoquer des effets indésirables notamment : faciès lunaire, rétention liquidienne, appétit excessif et gain pondéral, distribution anormale des dépôts graisseux, symptômes mentaux, hypertrichose, acné, ecchymose, transpiration accrue, pigmentation de la peau, dessèchement de la peau, raréfaction des cheveux, thrombophlébite, résistance réduite aux infections, bilan azoté négatif avec retard de la cicatrisation des plaies et des os, irrégularités du cycle menstruel, neuropathie, ulcère gastro-duodéal, diminution de la tolérance au glucose, hypokaliémie, insuffisance surrénalienne, angéite nécrosante, hypertension artérielle, pancréatite et augmentation de la pression intraoculaire. Chez l'enfant, un ralentissement de la croissance peut survenir. Une augmentation de la pression intracrânienne peut également survenir, pouvant expliquer les céphalées, l'insomnie et la fatigue. L'usage prolongé du médicament peut entraîner une cataracte sous-capsulaire. L'usage à long terme des corticostéroïdes peut avoir des effets cataboliques caractérisés par un bilan protéique et calcique négatif. Ce phénomène catabolique peut entraîner une ostéoporose, des fractures spontanées et des nécroses aseptiques de la hanche et de l'humérus. Dans les cas d'hypokaliémie et d'autres symptômes associés à une perturbation de l'équilibre électrolytique et hydrique, qui nécessitent des suppléments potassiques et qui exigent une alimentation faible en sel ou sans sel, ces mesures compensatoires peuvent être adoptées et sont compatibles avec les exigences en matière d'alimentation relatives aux rectites ulcéreuses.

Des effets locaux de démangeaison et de brûlure ont été signalés lors de l'administration par voie rectale.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

La toxicité aiguë suite à l'exposition de doses, même massives, ne pose pas de problème clinique. La toxicité chronique se manifeste par les effets physiologiques décrits ci-dessus et comprend : aspect cushingoïde, faiblesse musculaire, ostéoporose, cataractes sous-capsulaires postérieures, ulcères gastro-duodénaux, hypertension, psychose et arrêt de la croissance chez l'enfant. Le glaucome, la pancréatite, une réactivation de la tuberculose et une mauvaise cicatrisation peuvent également survenir. Une rétention sodique et liquidienne avec perte potassique surviennent à des degrés variables, en fonction des effets minéralocorticoïdes du corticostéroïde en question.

Traitement

Le surdosage aigu ne nécessite probablement aucun traitement. Dans les cas de surdosage aigu, il n'est pas nécessaire de procéder à une diminution progressive des doses, comme c'est le cas lors de l'abandon du traitement chez les patients ayant reçu le traitement à long terme. S'il y a un doute quant à l'ingestion simultanée d'autres médicaments, il importe de respecter les mesures habituelles mises en place conformément aux instructions particulières pour chaque médicament.

- 1) Éviter, si possible, toute utilisation à long terme pour une durée de plus de trois semaines.
- 2) Dans les cas où il est essentiel de recourir à une utilisation à long terme pour une durée de plus de trois semaines, il faut tenter de prendre en charge la maladie sous-jacente, si possible, en effectuant un passage à un schéma posologique alterné, et administrer une dose unique d'une préparation à action brève comme le prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone tous les deux jours, le matin.
- 3) Même avec le recours à des médicaments appropriés en alternance sur deux jours, il faut continuer de tenter de réduire la dose conformément à la prise en charge soutenue de la maladie sous-jacente.
- 4) Le régime alimentaire devrait contenir suffisamment de protéines; par ailleurs, des restrictions caloriques devraient être envisagées en raison des propriétés apéritives apparentes des corticostéroïdes.
- 5) Le traitement optimal de la toxicité consiste à éviter l'usage inapproprié ou, si une toxicité est déjà présente, à cesser l'utilisation des corticostéroïdes. Les effets indésirables que l'on peut traiter comme les ulcères gastro-duodénaux, les cataractes et l'hypertension doivent être pris en charge selon les pratiques médicales habituelles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie habituelle est le contenu d'un applicateur plein dans le rectum une ou deux fois par jour pendant deux ou trois semaines, puis tous les deux jours par la suite. Le feuillet d'information à l'intention des patients décrit comment utiliser le contenant aérosol et son applicateur. Une réponse satisfaisante, marquée par une diminution des symptômes, se manifeste généralement de cinq à sept jours après le début du traitement. L'amélioration des symptômes ne doit pas être le seul critère d'évaluation de l'efficacité du traitement. Il est également recommandé d'effectuer une sigmoïdoscopie pour évaluer les ajustements posologiques à faire, la durée nécessaire du traitement et le taux d'amélioration.

L'acétate d'hydrocortisone est présent à 10 % dans une préparation moussante offerte en aérosol. L'aérosol est fourni avec un applicateur spécialement conçu pour libérer environ 6,5 mL (900 mg) de mousse, avec 80 mg d'hydrocortisone (90 mg d'acétate d'hydrocortisone).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

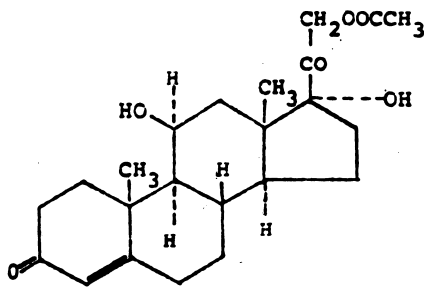
Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : acétate d'hydrocortisone

Nom chimique : 21-(acétyloxy)-11 β ,17-dihydroxyprégn-4-én-3,20-dione

Poids moléculaire : 404,50

Formule développée :



Forme physique : poudre cristalline quasi blanche à blanche et inodore.

Solubilité : insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme.

Point de fusion : 220°C.

Composition :

Contient de l'acétate d'hydrocortisone USP à 10 %, comme ingrédient actif unique, dans une mousse contenant du propylène glycol, de l'alcool stéarylique éthoxylé, du polyoxyéthylène-10 stéaryl éther, de l'alcool cétyle, du méthylparabène, du propylparabène, de la triéthanolamine, de l'eau et des gaz propulseurs inertes, l'isobutane et le propane.

PRÉSENTATION

Cortifoam (acétate d'hydrocortisone USP à 10 %) est offert dans un contenant aérosol muni d'un applicateur rectal spécialement conçu. Un applicateur plein libère environ 900 mg de mousse contenant environ 80 mg d'hydrocortisone, sous forme de 90 mg d'acétate d'hydrocortisone. Le contenant aérosol de 15 g peut servir à environ 14 applications.

Le contenu est sous pression et est inflammable. Ne pas utiliser en présence d'une flamme nue ou d'une étincelle.

Ne pas percer ou brûler le contenant aérosol. Conserver à la température ambiante; ne pas dépasser 50 °C.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie clinique

Un essai de biodisponibilité a été réalisé et mené par William H. Barr, Pharm. D., Ph. D., au Department of Pharmacy and Pharmaceutics et au Department of Gastroenterology du Medical College of Virginia de la Virginia Commonwealth University afin d'évaluer le degré d'absorption dans la circulation sanguine de l'hydrocortisone active du point de vue biologique administrée par voie rectale (avec Cortifoam en mousse rectale), comparativement à l'administration par voie orale. L'essai avait pour objectif de détecter une différence d'absorption de 25 %, avec une limite de confiance à 95 %. On a administré simultanément de l'hydrocortisone deutérée et non deutérée afin de réduire les différences d'absorption et de métabolisme de premier passage entre les sujets et chez un même sujet.

Dans l'essai clinique, sept étudiants de sexe masculin normaux ont reçu par voie orale 50 mg d'alcool d'hydrocortisone deutérée dissout au départ dans 10 mL d'alcool à 95 % puis dilué dans 100 mL d'eau distillée. Immédiatement après, les sujets se sont administré eux-mêmes une dose de 50 mg d'hydrocortisone non deutérée sous forme d'acétate dans environ 5 mL de mousse rectale. Pour inhiber l'hydrocortisone endogène, chaque sujet a reçu un comprimé de 0,75 mg de dexaméthasone la nuit précédant l'essai clinique, et un autre comprimé le matin même. Les sujets ont reçu l'hydrocortisone après avoir été à jeun pendant 12 heures, puis ont mangé un déjeuner léger sans gras et un dîner léger.

Les sujets étudiés n'ont pas été hospitalisés pendant toute la durée de l'essai clinique. On a effectué des prélèvements sanguins immédiatement avant l'administration du médicament afin de déterminer les concentrations de base d'hydrocortisone endogène, ainsi qu'à 0, 10, 20, 40, 70, 100, 140, 180, 240, 360, 600 et 720 minutes. Le sang a été séparé et le plasma a été congelé jusqu'au moment de procéder au dosage biologique. On a déterminé le ratio hydrocortisone deutérée-hydrocortisone normale en utilisant un spectromètre de masse et un chromatographe en phase gazeuse.

Les biodisponibilités apparentes pour ce qui est de l'administration par voie rectale par rapport à la voie orale variaient entre 2,6 % et 30,9 %. Cependant, l'hydrocortisone endogène calculée au temps 0, et résultant d'une inhibition incomplète de l'hydrocortisone endogène avec la dexaméthasone, a été appliquée aux données de biodisponibilité, et les biodisponibilités réelles ont baissé à des valeurs entre 1 % et 10 %, avec une biodisponibilité moyenne se situant à 3 % pour la voie rectale comparativement à la voie orale.

Il a été conclu dans l'essai clinique que l'absorption rectale de l'hydrocortisone est très limitée (de l'ordre de 10 % ou moins), et les résultats bénéfiques de Cortifoam semblent être dus à l'effet local sur les muqueuses plutôt qu'à l'effet général résultant de l'absorption de l'hydrocortisone.

Pharmacologie

Les effets des corticostéroïdes sont nombreux et très répandus. Ils ont une incidence sur le métabolisme des glucides, des protéines, des graisses et des purines ainsi que sur l'équilibre électrolytique et hydrique. Les corticostéroïdes ont également un effet sur les fonctions du système cardiovasculaire, des reins, des muscles squelettiques, du système nerveux ainsi que sur d'autres organes et tissus. De plus, les corticostéroïdes confèrent à l'organisme la capacité de résister à un bon nombre de stimuli nuisibles et de changements environnementaux.

Le principe pharmacologique le plus significatif de l'hydrocortisone qui entre dans la composition de Cortifoam est sa propriété anti-inflammatoire. L'hydrocortisone et ses analogues synthétiques ont la capacité de prévenir ou d'inhiber l'apparition de chaleur localisée, de la rougeur, de l'oedème et de la sensibilité qui sont les signes de l'inflammation. Sur le plan microscopique, ces substances inhibent non seulement les premières manifestations du processus inflammatoire (œdème, dépôt de fibrine, dilatation des capillaires, migration de leucocytes vers le site de l'inflammation et activité phagocytaire), mais également les manifestations subséquentes (prolifération des capillaires, prolifération des fibroblastes, dépôt de collagène et, finalement, cicatrisation).

Bien que ces effets soient encore mal compris, de nombreuses observations pertinentes sur le plan thérapeutique ont été faites et doivent être prises en compte. Parmi ces observations, la plus importante du point de vue du médecin concerne peut-être la capacité des corticostéroïdes à inhiber la réponse inflammatoire, que son origine soit radiante, mécanique, chimique, infectieuse ou immunologique. Sur le plan clinique, l'administration de corticostéroïdes pour leurs propriétés anti-inflammatoires relève de leur caractère palliatif. Autrement dit, la cause sous-jacente de la maladie n'est pas enrayée, mais les manifestations inflammatoires sont inhibées. C'est cette capacité d'inhibition de l'inflammation et de ses conséquences qui a fait des corticostéroïdes des agents thérapeutiques précieux, voire nécessaires à la survie. C'est également cette propriété qui leur confère leur potentiel pratiquement unique de dangerosité sur le plan thérapeutique. Les signes et les symptômes de l'inflammation sont les manifestations du processus morbide sur lesquels le médecin se fonde pour poser son diagnostic et évaluer l'efficacité d'un traitement. Par contre, ces signes et ces symptômes peuvent être absents chez les patients traités aux glucocorticoïdes.

L'hydrocortisone, et probablement les autres corticostéroïdes anti-inflammatoires, se trouve dans les tissus présentant une inflammation, bien qu'ils ne soient pas uniquement concentrés dans ceux-ci. Les effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes reposent sur leur action directe et locale. Ainsi, les agents qui ne requièrent pas de modification métabolique pour agir sont très efficaces en application topique sur la peau ou dans les yeux.

Plusieurs effets subtils des corticostéroïdes, relativement à leurs propriétés anti-inflammatoires, commencent à être compris. Par exemple, on en connaît beaucoup sur la capacité d'inhibition des glucocorticoïdes sur les fibroblastes, effet qui a une importance incontestable dans l'inhibition des dernières phases de l'inflammation. Les glucocorticoïdes inhibent l'accumulation des

macrophages en bloquant l'effet du facteur d'inhibition de la migration (une lymphokine produite par un lymphocyte activé par un antigène) sur les macrophages. Autrement dit, la migration de ces cellules n'est plus entravée et les macrophages ne s'accumulent plus. Il est maintenant également admis que l'hydrocortisone, lorsqu'elle est ajoutée à un mélange de lymphocytes et de monocytes en culture, entraîne l'apparition d'un facteur dans le milieu de culture qui stimule la migration des leucocytes polymorphonucléaires. Ce phénomène pourrait être à l'origine de l'inhibition de l'infiltration par des cellules polymorphonucléaires. Les effets des glucocorticoïdes sur les neutrophiles ont été examinés par Mishler. De faibles concentrations de glucocorticoïdes permettent d'inhiber la formation d'un activateur du plasminogène par les macrophages, effet qui pourrait contribuer à leurs propriétés anti-inflammatoires. Il existe également une quantité importante de données démontrant la capacité des glucocorticoïdes à inhiber la libération d'acide arachidonique par l'intermédiaire des phospholipides et ainsi, de réduire la formation de prostaglandines et de substances apparentées, comme la prostaglandine-endoperoxyde et la thromboxane, qui pourraient jouer un rôle important dans l'inflammation.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë suite à l'exposition de doses, même massives, ne pose pas de problème clinique.

Cependant, dans le cadre d'une utilisation thérapeutique des adrénocorticoïdes, on observe deux catégories d'effets toxiques : ceux résultant de l'interruption du traitement et ceux résultant d'une administration continue de grandes doses. L'insuffisance surrénalienne aiguë est la conséquence d'une interruption trop rapide de la corticothérapie après un traitement prolongé.

Outre l'inhibition hypophyso-surrénalienne, les complications principales d'un traitement prolongé aux corticostéroïdes sont : perturbation de l'équilibre électrolytique et hydrique, hyperglycémie et glycosurie, susceptibilité accrue aux infections (y compris la tuberculose), ulcères gastro-duodénaux (qui peuvent entraîner un saignement ou une perforation), ostéoporose, myopathie caractéristique, perturbations du comportement, cataractes sous-capsulaires postérieures, arrêt de la croissance et syndrome de Cushing (avec l'apparition des symptômes suivants : faciès lunaire, bosse de bison, élargissement de coussinets adipeux supraclaviculaires, obésité abdominale, vergetures, ecchymoses, acné et hirsutisme).

Laboratoires Paladin inc.
6111, avenue Royalmount, bureau 102
Montréal, Québec
H4P 2T4

BIBLIOGRAPHIE

1. Korelitz and Lindner. In: Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 6th edition, page 1491, 1964.
2. Farmer RG and Schumacher OP. Treatment of ulcerative colitis with hydrocortisone enemas. *Dis Col & Rect* 1970; 13: 355-361.
3. Kratzer GL. Treatment of ulcerative colitis with 10% hydrocortisone acetate foam (Preliminary Study). Presented at Northeastern Proctologic Conference. Bermuda. Oct. 19, 1970. 19, 1970.
4. Kratzer GL, Collmann IR, Kalser MH, McMahon WA, Rosser RG and Salvati EP. Conference on chronic ulcerative colitis and clinical experience with Cortifoam. *AJCR* 1970; 1: 111-114.
5. Kratzer GL, Panas PG and Onsanit T. Mucosal biopsy in ulcerative colitis for evaluating topical hydrocortisone therapy. *Dis Col & Rect* 1973; 468-472.
6. Scherl ND and Scherl BA. Adjunctive use of a steroid rectal foam in the treatment of ulcerative colitis. *Dis Col & Rec* 1973; Mar-Apr.
7. Rosser RG. Clinical investigation of a rectally administered hydrocortisone acetate foam. *Clinical Medicine* 1975; 82: 23-24.
8. Clark ML. Clinical Trials – A local foam aerosol in ulcerative colitis. *The Practitioner* 1977; 219: 103-104.
9. Hay DJ, Sharma H and Irving MH. Spread of steroid-containing foam after intrarectal administration. *Brit Med Journal* 1979; 1: 1751-1753.
10. Farthing MJG, Rutland MD and Clark ML. Retrograde spread of hydrocortisone containing foam given intrarectally in ulcerative colitis. *Brit Med Journal* 1979; 2: 822-824.
11. Ruddell WSJ, Dickinson RJ, Dixon MF and Axon ATR. Treatment of distal ulcerative colitis (proctosigmoiditis) in relapse: comparison of hydrocortisone enemas and rectal hydrocortisone foam. *Gut* 1980; 21: 885-889.
12. Barr WH, Kline B, Beightol L and Zfass A. Bioavailability of hydrocortisone acetate rectal foam (CORTIFOAM®). Research Report, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, 25 octobre 1981.

13. Somerville KW, Langman MJS, Kane SP, MacGilchrist AJ, Watkinson G and Salmon P. Effect of treatment on symptoms and quality of life in patients with ulcerative colitis: comparative trial of hydrocortisone acetate foam and prednisolone 21-phosphate enemas. *BMJ* 1985; 291:866. 866.
14. Mollmann H, Barth J, Mollmann C, Tunn S, Krieg M and Derendorf H. Pharmacokinetics and rectal bioavailability of hydrocortisone acetate. *J Pharm Sciences* 1991; 80: 835-6.
15. Goodacre RL and Shannon S. Cortifoam in distal ulcerative colitis. Data on File. Reed & Carnrick. 1985.