

MONOGRAPHIE

PULMICORT® NEBUAMP®

(budésonide en suspension pour inhalation)

0,125 mg/mL, 0,25 mg/mL et 0,5 mg/mL

Glucocorticostéroïde pour le traitement de l'asthme bronchique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction :
19 janvier 2000
Date de révision :
14 janvier 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 125340

PULMICORT® et NEBUAMP® sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

PULMICORT® NEBUAMP®

(budésonide en suspension pour inhalation)

0,125 mg/mL, 0,25 mg/mL et 0,5 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticostéroïde pour le traitement de l'asthme bronchique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ingrédient actif de PULMICORT NEBUAMP, le budésonide, est un glucocorticostéroïde de synthèse puissant et non halogéné, doté d'une forte activité locale et d'une faible activité générale.

PULMICORT NEBUAMP exerce un puissant effet anti-inflammatoire local et il est rapidement biotransformé dans le foie. Le rapport favorable entre l'activité anti-inflammatoire locale et l'activité générale est dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie.

Il peut y avoir une inhibition significative de la réaction tardive si PULMICORT NEBUAMP est administré au moins 2 heures avant la provocation bronchique. Un traitement préalable de 1 à 4 semaines au budésonide par inhalation peut inhiber la réaction bronchique immédiate.

Quelques semaines peuvent s'écouler avant d'obtenir l'effet complet d'un traitement au budésonide par inhalation orale.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PULMICORT NEBUAMP est indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique qui ont besoin d'un traitement d'entretien avec un glucocorticostéroïde par inhalation pour maîtriser l'inflammation sous-jacente des voies respiratoires, mais qui ne peuvent utiliser efficacement une autre forme d'administration par inhalation.

CONTRE-INDICATIONS

État de mal asthmatique; ne pas utiliser dans le traitement primaire des crises d'asthme aiguës ou chez les patients qui présentent des bronchiectasies modérées ou graves;

Hypersensibilité connue à un composant;

Tuberculose pulmonaire quiescente ou évolutive;

Infections fongiques, bactériennes ou virales non traitées de l'appareil respiratoire.

MISES EN GARDE

Des décès attribuables à une insuffisance surrénalienne se sont produits chez des patients asthmatiques pendant et après le passage d'un corticostéroïde à action générale à un corticostéroïde par inhalation; par conséquent, la prudence s'impose dans le cas de patients qui passent d'un corticostéroïde à action générale à PULMICORT NEBUAMP et dans le cas de patients qui ont besoin d'une dose élevée d'urgence. Cela est important parce que des décès attribuables à une insuffisance surrénalienne se sont produits chez des patients asthmatiques pendant et après le passage d'un corticostéroïde à action générale à un corticostéroïde par inhalation. Les patients recevant un traitement prolongé avec la dose recommandée la plus élevée de corticostéroïde par inhalation peuvent également être à risque d'insuffisance surrénalienne. Après l'arrêt du traitement avec un corticostéroïde à action générale, il faut compter quelques mois avant le rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS). Pendant cette période d'inhibition de la fonction HHS, il se peut que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'ils sont exposés à des situations de stress grave, comme des crises d'asthme, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou des infections, en particulier la gastro-entérite, et d'autres cas associés à une perte grave d'électrolytes. Même si PULMICORT NEBUAMP peut maîtriser les symptômes d'asthme dans ces cas, il ne peut PAS remplacer le stéroïde à action générale nécessaire pour faire face à ces urgences. Il faut envisager un corticostéroïde à action générale supplémentaire pendant les périodes de stress ou de chirurgie non urgente.

En période de stress ou en cas de crise d'asthme grave, les patients qui ont cessé de prendre un corticostéroïde à action générale doivent être avertis de recommencer ce traitement immédiatement, à doses élevées, et de consulter leur médecin pour d'autres directives. Il faut aussi demander à ces patients de transporter sur eux une carte indiquant qu'ils peuvent avoir besoin d'un stéroïde à action générale comme médicament d'appoint en période de stress ou en cas de crise d'asthme grave. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénalienne dans une situation d'urgence, il importe d'effectuer régulièrement et systématiquement les épreuves de la fonction cortico-surrénalienne, y compris la détermination du cortisol plasmatique le matin et le soir, chez tous les patients. Les résultats de la détermination du cortisol, au repos, tôt le matin, ne seront considérés comme normaux que s'ils correspondent au taux moyen normal ou s'en approchent.

Chez les patients qui reçoivent déjà de fortes doses d'un stéroïde à action générale, il se peut que le passage d'un traitement oral à un traitement par PULMICORT NEBUAMP soit marqué par la réapparition de symptômes non reliés à l'asthme comme la rhinite ou l'eczéma. Ces allergies nécessitent un traitement symptomatique avec un anti-histaminique et/ou des préparations topiques, y compris des stéroïdes topiques. Ces symptômes découlent de l'activité générale plus faible du nouveau stéroïde. Les patients pourront aussi souffrir de fatigue, de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires et, à l'occasion, de nausées et de vomissements. La reprise temporaire du traitement avec le stéroïde à action générale peut alors s'avérer nécessaire pour corriger ces réactions.

L'apparition d'une candidose pharyngée et laryngée est une cause d'inquiétude, car on ignore l'étendue de sa pénétration dans les voies respiratoires. En présence d'une candidose oropharyngée, il faut administrer un antifongique approprié pour éliminer l'infection. En général, on peut réduire la fréquence de candidose au minimum en demandant aux patients de se rincer la bouche et de rejeter l'eau après chaque nébulisation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les glucocorticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections surviennent en cours de traitement.

PULMICORT NEBUAMP ne doit pas être considéré comme un bronchodilatateur et n'est pas indiqué dans le soulagement rapide du bronchospasme.

L'unité de nébulisation doit être nettoyée après chaque administration. Laver l'unité et l'embout buccal ou le masque dans de l'eau chaude additionnée d'un détergent doux. Bien rincer et assécher l'unité en la raccordant à un compresseur ou à une prise d'air.

En raison de la faible quantité de budésonide expulsé par les nébuliseurs à ultrasons, on ne doit pas utiliser ce type de nébuliseurs pour l'administration de PULMICORT NEBUAMP.

PRÉCAUTIONS

Deux cas de mortalité attribuables à un œdème cérébral et à une encéphalopathie ont été rapportés lors d'essais cliniques. Il n'y avait aucun lien de causalité évident.

Les données sur les effets généraux de l'emploi à long terme de PULMICORT NEBUAMP sont insuffisantes. Les effets à long terme du budésonide sur le processus de développement ou le processus immunitaire, au niveau de la bouche, du pharynx, de la trachée, des yeux et des poumons restent à établir. Aux doses thérapeutiques recommandées, le risque d'effets indésirables semble très faible par rapport aux avantages escomptés. Cependant, comme c'est le cas avec tout glucocorticostéroïde, il faut surveiller les signes d'effets généraux indésirables, particulièrement lors d'un traitement à long terme.

Lors du passage d'un traitement avec un stéroïde à action générale au traitement avec PULMICORT NEBUAMP, la dose du stéroïde à action générale doit être réduite de façon très graduelle et sous la surveillance étroite du médecin, car le sevrage peut causer des symptômes généraux (p. ex. douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude, dépression) malgré le

maintien ou l'amélioration des fonctions respiratoires (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut informer le patient que PULMICORT NEBUAMP est un agent de prévention qui doit être pris à intervalles réguliers et non pour soulager une crise d'asthme aiguë.

On ne doit pas cesser brusquement un traitement avec PULMICORT NEBUAMP, mais diminuer la posologie de façon graduelle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Traitement clinique).

Des infiltrats pulmonaires avec éosinophilie peuvent se développer pendant le traitement avec PULMICORT NEBUAMP. On ne peut éliminer les stéroïdes par inhalation comme cause possible.

Grossesse

Dans des études expérimentales sur des animaux, on a observé que le budésonide traversait la barrière placentaire. Le budésonide, comme les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs. De fortes doses de budésonide administrées en sous-cutané ont produit des malformations, surtout de nature squelettique, chez les fœtus de lapins, de rats et de souris. Les résultats de pharmacovigilance internationale indiquent que l'usage de budésonide par inhalation pendant la grossesse n'affecte aucunement la santé du fœtus ni du nouveau-né. Une revue des articles publiés sur le budésonide inhalé par voie orale, y compris les résultats d'une grande étude cas/témoins auprès de cas identifiés dans 3 registres de santé suédois, a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'exposition au budésonide par inhalation et la fréquence globale de malformations congénitales. Les résultats d'une étude similaire menée sur le budésonide intranasal, en utilisant les 3 mêmes registres de santé suédois, ont montré que l'emploi du budésonide intranasal était associé à un sous-groupe «d'anomalies cardiovasculaires moins graves». Toutefois, l'usage du budésonide par voie intranasale durant la grossesse et la fréquence globale de malformations congénitales ou d'anomalies cardiovasculaires chez les enfants n'ont pas été associés de façon statistiquement significative. On ne doit utiliser le budésonide pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus. Il faudra surveiller attentivement tout signe d'hypoadrénalisme chez les enfants nés de mères qui ont reçu des doses considérables de corticostéroïdes, surtout par voie orale, pendant leur grossesse.

Allaitement

Femmes qui allaitent : Le budésonide est excrété dans le lait maternel. L'administration de PULMICORT NEBUAMP aux femmes qui allaitent ne devrait être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques anticipés pour le nourrisson.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections apparaissent en cours de traitement. On a observé, pendant une corticothérapie, une diminution de la résistance à l'infection localisée. Au cours d'un traitement prolongé, on doit vérifier régulièrement la fonction hypophyso-surrénalienne et la taille (chez les enfants).

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

Il peut y avoir accentuation des effets généraux du budésonide chez les patients souffrant d'hypothyroïdie ou d'une cirrhose avancée du foie.

En présence d'hypoprothrombinémie, il faut être prudent lorsqu'on utilise l'acide acétylsalicylique en concomitance avec des corticostéroïdes.

Une attention particulière est requise chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire et d'infections fongiques ou virales. Les enfants traités par immunosuppresseurs sont plus sujets à contracter des infections que les enfants en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir une évolution beaucoup plus grave sinon mortelle chez les enfants traités par corticostéroïdes immunosuppresseurs. Chez ceux-ci et chez les adultes qui n'ont jamais eu ces maladies, il faut prendre grand soin d'éviter l'exposition à ces virus. Advenant l'exposition, il pourra être nécessaire d'administrer un traitement par immunoglobulines de varicelle-zona (VZIG) ou par injection intraveineuse d'un pool d'immunoglobulines (IVIG), au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on pourra envisager un traitement antiviral.

Toutefois, en présence d'une infection virale des voies respiratoires supérieures, le patient devra continuer de prendre son médicament antiasthmatique habituel. Pour les patients dont on sait que l'état s'aggrave rapidement lorsqu'ils contractent une infection respiratoire virale, il faudra envisager une corticothérapie par voie orale à court terme.

Des études cliniques ont démontré que les infections virales des voies respiratoires supérieures causent beaucoup moins de troubles chez les patients qui prennent régulièrement des glucocorticostéroïdes topiques.

Il importe que le médecin ou un autre professionnel de la santé enseigne au patient comment se servir de l'appareil de nébulisation et de PULMICORT NEBUAMP afin d'assurer une posologie et une administration adéquates.

Une bonne hygiène buccale est essentielle si l'on veut limiter le plus possible la prolifération de micro-organismes comme le *Candida albicans* (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Cimétidine

Les propriétés cinétiques du budésonide administré seul ou en association avec la cimétidine, à raison de 1000 mg par jour, ont fait l'objet d'une étude chez des sujets sains. À la suite d'une dose de 4 mg par voie orale, les valeurs de la C_{max} (nmol/L) et de la biodisponibilité générale (%) du budésonide seul ou avec la cimétidine (3,3 contre 5,1 nmol/L et 10 contre 12 % respectivement) indiquaient un léger effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique du budésonide attribuable à la cimétidine. Ce résultat devrait avoir peu d'importance sur le plan clinique.

Inhibiteurs du CYP 3A4

Le budésonide est métabolisé principalement par le CYP 3A4, une sous-famille du cytochrome P450. Les inhibiteurs du CYP 3A4, comme le ritonavir et les antifongiques de type azole (p. ex. kétoconazole et itraconazole), augmentent l'exposition générale au budésonide. Il faut donc éviter l'usage concomitant du budésonide et du ritonavir ou des antifongiques de type azole, à moins que le bienfait potentiel l'emporte sur le risque d'effets secondaires généraux de ce corticostéroïde.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors d'études cliniques, les effets secondaires les plus fréquents étaient la toux, l'irritation de la gorge et l'enrouement (2 à 4 %); des sensations de mauvais goût, des céphalées, des nausées et la sécheresse de la gorge ont aussi été notées, mais moins souvent. D'autres effets secondaires observés à l'occasion pendant le traitement au budésonide étaient la fatigue, la soif et la diarrhée. Des réactions anaphylactiques ont été signalées, dans de rares cas, à la suite de l'emploi de PULMICORT NEBUAMP. On a noté de rares cas d'irritation de la peau du visage après une administration par nébulisation à l'aide d'un masque. Afin de prévenir une irritation, le patient doit se laver le visage après l'emploi du masque. Bien que rares, des réactions cutanées (urticaire, éruptions, dermatite, etc.) peuvent survenir lors d'un traitement local avec un corticostéroïde.

On a rapporté des symptômes psychiatriques comme la nervosité, l'agitation et la dépression ainsi que des troubles du comportement chez les enfants.

Comme avec d'autres traitements par inhalation, il faut prendre en considération la possibilité d'un bronchospasme paradoxal. En présence d'une telle réaction, on doit interrompre immédiatement l'administration et instituer un autre traitement.

On a établi que les effets généraux et les complications oropharyngées causés par le budésonide étaient proportionnels à la dose administrée. Quelques cas de candidose ont été observés; cette réaction peut se manifester à des doses thérapeutiques. Dans de rares cas, PULMICORT NEBUAMP peut causer une bronchoconstriction chez des patients hyperréactifs.

Chez les patients en période de sevrage partiel ou complet d'un stéroïde à action générale, il se produit souvent des symptômes dus au ralentissement de l'activité générale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Traitement clinique).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage occasionnel ne causera pas de symptômes évidents dans la majorité des cas, mais il réduira les taux de cortisol plasmatique. Parmi les autres effets pharmacologiques, on remarque une augmentation du nombre et du pourcentage des polynucléaires neutrophiles circulants et une diminution simultanée du nombre et du pourcentage des polynucléaires éosinophiles. L'interruption du traitement ou la réduction de la dose corrigera ces effets.

Un surdosage habituel peut entraîner l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS). Le fait de diminuer la dose ou d'interrompre le

traitement éliminera ces effets, mais le rétablissement de l'axe HHS pourrait être lent et, pendant les périodes de grand stress physiologique (infections graves, traumatismes, interventions chirurgicales, etc.), on conseillera d'administrer un stéroïde à action générale comme adjuvant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PULMICORT NEBUAMP doit être administré à l'aide d'un nébuliseur approprié. En raison de la faible quantité de budésonide expulsé par les nébuliseurs à ultrasons, on ne doit pas utiliser ce type de nébuliseurs.

La quantité de budésonide en suspension que reçoit le patient à la suite d'une nébulisation varie et dépend de plusieurs facteurs dont :

- la durée de la nébulisation,
- le volume de remplissage,
- les caractéristiques du nébuliseur,
- le rapport débit inspiratoire/débit expiratoire et le volume courant du patient,
- l'emploi d'un masque facial ou d'un embout buccal.

Au cours d'études *ex vivo*, on a estimé que la dose de budésonide que reçoit le patient à la suite d'une nébulisation varie entre 9 et 19 % de la dose nominale administrée.

La durée de la nébulisation et la dose libérée sont fonction du débit, du volume du réservoir et du volume de remplissage.

La nébulisation de la suspension doit s'effectuer à un débit gazeux (oxygène ou air comprimé) de 6 à 10 L/minute et la suspension doit être nébulisée pendant 10 à 15 minutes. Un volume de remplissage de 2 à 4 mL convient à la majorité des nébuliseurs. Il faut suivre rigoureusement les directives du fabricant sur le nettoyage et l'entretien du nébuliseur.

Dose initiale

Il faut individualiser la posologie de PULMICORT NEBUAMP. La dose initiale devrait être établie selon le schéma suivant :

Enfants (3 mois à 12 ans) : 0,25 à 0,5 mg deux fois par jour. Dans certains cas, on peut augmenter la dose jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

Adultes : en général, 1 à 2 mg deux fois par jour. Dans certains cas, on peut augmenter la dose davantage.

Dose d'entretien

Il faut individualiser la dose d'entretien. Une fois que l'on a obtenu l'effet clinique désiré, on doit réduire graduellement la dose d'entretien jusqu'à la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser les symptômes.

Tableau posologique

| Posologie en mg | Volume de PULMICORT NEBUAMP | | |
|-----------------|-----------------------------|------------|-----------|
| | 0,125 mg/mL | 0,25 mg/mL | 0,5 mg/mL |
| 0,125 mg | 1 mL* | - | - |
| 0,25 mg | 2 mL | 1 mL* | - |
| 0,5 mg | 4 mL | 2 mL | - |
| 0,75 mg | - | 3 mL | - |
| 1 mg | - | - | 2 mL |
| 1,5 mg | - | - | 3 mL |
| 2 mg | - | - | 4 mL |

*Doit être mélangé avec une solution salée de 0,9 % jusqu'à un volume de 2 mL.

Chez les patients où un effet thérapeutique accru est souhaitable, on recommande d'administrer une plus forte dose de PULMICORT NEBUAMP, ce qui risque moins d'entraîner des effets généraux que l'association d'un glucocorticostéroïde par voie orale.

Dans les cas où seulement la moitié du contenu d'une ampoule est utilisée, ajouter une solution salée normale stérile pour obtenir le volume de remplissage nécessaire.

Traitement clinique

1. Patients non stéroïdo-dépendants

Les doses recommandées de PULMICORT NEBUAMP produisent habituellement un effet thérapeutique dans les 10 jours qui suivent le début du traitement. Cependant, certains patients peuvent présenter une accumulation excessive de mucus dans les bronches, ce qui diminue la pénétration de la substance active de PULMICORT NEBUAMP dans la muqueuse bronchique. Dans de tels cas, on recommande d'ajouter au début un traitement de courte durée (2 semaines environ) avec un corticostéroïde oral en plus de PULMICORT NEBUAMP. On commence le traitement par voie orale avec une dose assez élevée, que l'on diminue graduellement. Par la suite, l'administration de PULMICORT NEBUAMP seul suffit. On maîtrisera les exacerbations de l'asthme causées par des infections bactériennes au moyen d'une antibiothérapie appropriée et d'une augmentation de la posologie de PULMICORT NEBUAMP.

2. Patients stéroïdo-dépendants

Une grande prudence s'impose lorsqu'on fait passer des patients stéroïdo-dépendants d'un traitement par voie orale à un traitement par PULMICORT NEBUAMP, surtout en raison du lent rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalienne qui a été perturbée par l'administration prolongée de corticostéroïdes par voie orale. Au moment d'instituer le traitement avec PULMICORT NEBUAMP, le patient doit être dans une phase relativement stable. On administre alors PULMICORT NEBUAMP en association avec le stéroïde oral déjà utilisé, à la même dose, pendant environ 10 jours. On peut ensuite commencer à réduire graduellement la dose du corticoïde oral jusqu'au niveau minimum capable, en association avec PULMICORT NEBUAMP, de produire une capacité respiratoire stable. Chez les adultes, la baisse habituelle de la posologie du corticostéroïde à action générale pendant la période de sevrage correspond à 2,5 mg de prednisone tous les quatre jours si l'on surveille étroitement le patient. Si une surveillance continue n'est pas possible, le retrait du corticostéroïde oral doit se faire plus lentement, soit environ 2,5 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours. On ne saurait trop insister sur l'importance d'un retrait lent du stéroïde oral. En présence de symptômes de sevrage, le patient doit retourner pendant une semaine à la posologie antérieure du stéroïde à action générale avant de reprendre le processus. Certains patients peuvent subir des symptômes de sevrage des stéroïdes oraux à action générale, comme des douleurs articulaires et/ou musculaires, de la lassitude et de la dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire. On encouragera ces patients à continuer d'utiliser PULMICORT NEBUAMP, mais on recherchera tout signe objectif d'insuffisance surrénalienne comme l'hypotension et une perte pondérale. En présence d'une insuffisance surrénalienne manifeste, on augmentera temporairement la posologie du stéroïde à action générale; on reprendra ensuite le processus de sevrage, mais plus lentement. Dans de nombreux cas, il sera possible de remplacer complètement le stéroïde oral par PULMICORT NEBUAMP; dans d'autres, on devra prescrire un traitement d'entretien à faible dose du stéroïde oral. Le laps de temps nécessaire à l'organisme pour rétablir une production naturelle suffisante de corticostéroïde est souvent long. Par conséquent, pendant les crises d'asthme grave ou les situations de grand stress physiologique comme les infections graves, les traumatismes et les interventions chirurgicales, il sera nécessaire de reprendre le traitement avec le stéroïde à action générale (à fortes doses) pour prévenir une insuffisance cortico-surrénalienne. Dans les exacerbations aiguës, surtout celles qui s'accompagnent d'une augmentation de la viscosité et de bouchons muqueux, on devra parfois prescrire un traitement complémentaire de courte durée avec un corticostéroïde oral qui sera réduit graduellement à mesure que les symptômes disparaissent.

Au cours du passage d'une corticothérapie orale à PULMICORT NEBUAMP, il y a diminution de l'activité stéroïdienne générale. Par conséquent, il se peut que des patients présentent certains symptômes observés auparavant comme la rhinite et l'eczéma ou de nouveaux, comme la fatigue, des céphalées, des douleurs musculaires et articulaires et à l'occasion, des nausées et des vomissements. On pourra alors avoir recours à des mesures médicales de soutien.

À NOTER : On conseillera aux patients de se rincer la bouche et de rejeter l'eau après chaque nébulisation, ce qui aidera à prévenir l'apparition d'une candidose et d'effets généraux possibles. Le même conseil s'applique aux porteurs de prothèses dentaires.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Budésonide

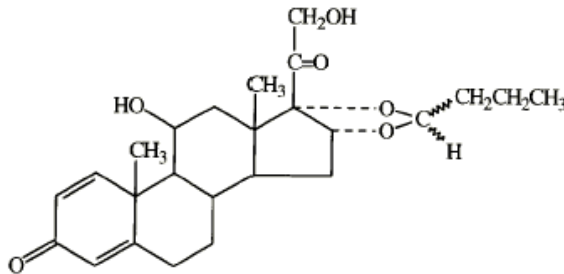
Nom chimique : Le budésonide est un mélange de deux isomères :

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

et

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

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 430,5

Description : Le budésonide est un glucocorticostéroïde consistant en un mélange 1:1 de deux épimères, 22R et 22S. C'est une poudre fine, blanchâtre, franchement soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'heptane. Son point de fusion se situe entre 224 et 231,5 °C où il y a décomposition.

Composition

mg/mL

Ingrédient actif :

budésonide 0,125, 0,25 ou 0,5

Ingrédients non
médicinaux : acide citrique
 édétate disodique
 polysorbate 80
 chlorure de sodium
 citrate citrate de sodium
 eau purifiée

Conservation

Garder entre 5 et 30 °C en position verticale. Craint la lumière. Il faut utiliser les ampoules dans les 3 mois qui suivent l'ouverture d'une enveloppe. Utiliser le contenu d'une ampoule ouverte dans les 12 heures qui suivent l'ouverture.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

PULMICORT NEBUAMP est offert en ampoules fabriquées de polyéthylène-LD. Chaque ampoule contient 2 mL de suspension à 0,125 mg/mL, 0,25 mg/mL ou à 0,5 mg/mL. Les ampoules sont présentées en bandes de 5 dans une enveloppe d'aluminium laminé. Chaque boîte contient quatre enveloppes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

 PULMICORT® NEBUAMP®

(budésonide en suspension pour inhalation)

Prière de lire attentivement cette notice avant d'utiliser PULMICORT NEBUAMP. Elle contient des renseignements généraux sur PULMICORT NEBUAMP qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin, du pharmacien ou de la pharmacienne.

Ne jetez pas la notice avant d'avoir utilisé toutes les ampoules de PULMICORT NEBUAMP contenues dans la boîte.

À QUOI SERT PULMICORT NEBUAMP ET COMMENT AGIT-IL?

PULMICORT est le nom commercial du budésonide, un médicament à prendre par inhalation. Il appartient à une famille de médicaments appelés corticostéroïdes que l'on utilise pour réduire l'inflammation. L'asthme est causé par l'inflammation des voies respiratoires. PULMICORT NEBUAMP diminue ou prévient une telle inflammation. Dans certains cas, il faudra plusieurs semaines d'usage régulier avant de ressentir le plein effet thérapeutique.

PULMICORT NEBUAMP ne soulagera pas une crise d'asthme déjà en cours. Il existe plusieurs bronchodilatateurs par inhalation capables de procurer un soulagement rapide. Si votre médecin vous en a prescrit un, suivez ses instructions quand vous faites une crise d'asthme aiguë.

QUE CONTIENNENT LES AMPOULES PULMICORT NEBUAMP?

L'ingrédient actif de PULMICORT NEBUAMP est le budésonide; il est offert à des concentrations de 0,125 mg/mL, 0,25 mg/mL et de 0,5 mg/mL, dans des ampoules de 2 mL. Une ampoule de solution à 0,125 mg/mL contient donc 0,25 mg de médicament actif; une ampoule de solution à 0,25 mg/mL contient 0,5 mg de médicament actif et une ampoule à 0,5 mg/mL en contient 1,0 mg.

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que l'ingrédient actif. Parlez à votre médecin si vous pensez être allergique à l'une des substances suivantes (énumérées par ordre alphabétique) : acide citrique, budésonide, chlorure de sodium, citrate de sodium, édétate disodique et polysorbate 80.

QUE FAUT-IL DIRE AU MÉDECIN AVANT DE PRENDRE PULMICORT NEBUAMP?

Mentionnez au médecin :

- **tous** les problèmes de santé présents ou passés, et surtout si vous avez souffert de tuberculose pulmonaire ou d'une infection récente;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous prenez des médicaments à base de stéroïdes ou en avez pris au cours des derniers mois;
- si vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous êtes allergique à des ingrédients «non médicaux» comme des aliments, des agents de conservation ou des colorants qui pourraient être contenus dans PULMICORT NEBUAMP (voir «QUE CONTIENNENT LES AMPOULES PULMICORT NEBUAMP?»);
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à des médicaments contenant du budésonide if you have ever had a bad, unusual or allergic reaction to any medicine containing “budesonide”.
- si vous prenez des médicaments contre les infections fongiques ou du ritonavir (médicament utilisé pour traiter les infections au VIH ou le sida). Ces médicaments peuvent interagir avec PULMICORT NEBUAMP.

PENDANT LE TRAITEMENT AVEC PULMICORT NEBUAMP

Si vous avez une infection respiratoire ou autre, communiquez avec votre médecin pour savoir si vous pouvez continuer de prendre PULMICORT NEBUAMP.

IL NE FAUT PAS PRENDRE PULMICORT NEBUAMP SI :

Vous êtes allergique au budésonide ou à d'autres ingrédients contenus dans PULMICORT NEBUAMP (voir «QUE CONTIENNENT LES AMPOULES PULMICORT NEBUAMP?»).

COMMENT FAUT-IL PRENDRE PULMICORT NEBUAMP?

PULMICORT NEBUAMP doit être inhalé à partir d'un nébuliseur ou d'un respirateur. **Ne pas utiliser un nébuliseur ultrasonique.** Il faut bien connaître le fonctionnement du nébuliseur ou du respirateur avant de commencer à prendre le médicament.

La nébulisation doit se faire à un débit gazeux (oxygène ou air comprimé) de 6 à 10 L/minute. Un volume de 2 à 4 mL de solution convient à la majorité des nébuliseurs.

Il est important d'utiliser PULMICORT NEBUAMP tous les jours selon les instructions du médecin, même si vous vous sentez bien. Ne prenez pas plus de doses que le nombre recommandé par le médecin, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables. **Si votre asthme semble s'aggraver, dites-le immédiatement à votre médecin.**

Avant l'utilisation, assurez-vous que la concentration indiquée sur l'étiquette correspond à celle prescrite par le médecin.

Suivre les directives ci-dessous pour chaque dose de PULMICORT NEBUAMP :

1. Détacher 1 PULMICORT NEBUAMP de la bande de 5 ampoules.
Remettre les autres ampoules dans l'enveloppe.
2. Agiter doucement l'ampoule.
3. Pour ouvrir l'ampoule, la tenir à la verticale, puis tourner et détacher la partie supérieure.
4. Verser le contenu dans le réservoir du nébuliseur en pressant doucement l'ampoule. Si l'on n'a besoin que de la moitié d'une ampoule, ajouter une solution salée stérile au réservoir selon les directives du médecin ou du pharmacien. Avant d'utiliser le reste de l'ampoule pour la prochaine dose, l'agiter doucement.
5. Raccorder un bout du réservoir au masque facial ou à l'embout buccal, et l'autre bout à la pompe à air.
6. Juste avant le traitement, agiter de nouveau le contenu du réservoir, doucement. Puis commencer l'administration.
7. Respirer calmement et régulièrement pendant le traitement jusqu'à ce que l'appareil ne produise plus de brouillard (environ 10 à 15 minutes).
8. Bien se rincer la bouche et rejeter l'eau immédiatement après.
9. Si on utilise un masque, bien se laver le visage après le traitement.



Nettoyage : Il faut nettoyer le nébuliseur après chaque utilisation. Laver le réservoir et l'embout buccal ou le masque à l'eau chaude additionnée d'un détergent doux. Bien rincer et sécher en raccordant le réservoir du nébuliseur au compresseur ou à l'arrivée d'air. Consulter les instructions du fabricant pour plus de détails.

QUELLE QUANTITÉ DE PULMICORT NEBUAMP FAUT-IL PRENDRE?

La posologie de PULMICORT NEBUAMP doit être adaptée aux besoins de chaque patient.

Suivez bien les directives du médecin. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

Doses suggérées :

Dose initiale

Enfants (3 mois à 12 ans) : 0,25 à 0,5 mg deux fois par jour.

Adultes : en général, 1 à 2 mg deux fois par jour.

Dose d'entretien

Quand l'effet désiré a été obtenu, le médecin peut réduire la dose à la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser les symptômes d'asthme.

Tableau posologique

| Dose en mg | Volume de PULMICORT NEBUAMP | | |
|------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| | 0,125 mg/mL | 0,25 mg/mL | 0,5 mg/mL |
| 0,125 mg | 1 mL* (½ ampoule) | - | - |
| 0,25 mg | 2 mL (1 ampoule) | 1 mL* (½ ampoule) | - |
| 0,5 mg | 4 mL (2 ampoules) | 2 mL (1 ampoule) | - |
| 0,75 mg | - | 3 mL (1½ ampoule) | - |
| 1 mg | - | - | 2 mL (1 ampoule) |
| 1,5 mg | - | - | 3 mL (1½ ampoule) |
| 2 mg | - | - | 4 mL (2 ampoules) |

* Doit être mélangé avec une solution salée à 0,9 % jusqu'à un volume de 2 mL.

QUE FAIRE SI J'OUBLIE DE PRENDRE UNE DOSE?

Si vous oubliez de prendre une dose de PULMICORT NEBUAMP, prenez-la le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. Mais si c'est presque l'heure de la prochaine dose, laissez faire la dose manquante et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne prenez jamais une double dose de PULMICORT NEBUAMP pour compenser les doses oubliées. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien qui vous dira quoi faire.

Ne cessez pas un traitement avec PULMICORT NEBUAMP brusquement. Le traitement doit être arrêté de façon graduelle.

QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?

Appelez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous pensez que vous ou une autre personne avez pris trop de PULMICORT NEBUAMP.

Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES?

Comme tout autre médicament, PULMICORT NEBUAMP peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

Les effets secondaires les plus courants sont la toux, l'irritation de la gorge et l'enrouement. D'autres effets secondaires possibles incluent : mauvais goût dans la bouche, maux de tête, nausées, sécheresse de la gorge, fatigue, soif et diarrhée. On a rapporté quelques cas d'irritation

de la peau du visage après l'emploi d'un nébuliseur avec un masque. On peut prévenir cet effet en se lavant le visage après le traitement avec un masque ou en appliquant une mince couche de vaseline sur le visage avant le traitement.

Il peut aussi y avoir de rares cas de réactions cutanées comme des éruptions, de nervosité, d'agitation, de dépression, de troubles du comportement et de sensation de resserrement des voies respiratoires. Des réactions allergiques graves, quoiqu'elles soient rares, peuvent également survenir suivant l'emploi de PULMICORT NEBUAMP.

Si vous prenez des doses élevées de PULMICORT pendant une longue période, vous pourriez avoir des symptômes d'insuffisance surrénalienne. Si vous avez des symptômes comme la fatigue, des maux de tête, la nausée, des vomissements, de la douleur dans les muscles et les articulations, communiquez avec votre médecin.

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Même si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Si vous avez des effets secondaires qui vous incommode, consultez votre médecin.

Ne cessez pas de prendre PULMICORT NEBUAMP sans l'accord de votre médecin. Il/elle voudra peut-être diminuer progressivement la dose, surtout si vous utilisez PULMICORT NEBUAMP depuis longtemps. Bien que rares, les symptômes de sevrage des stéroïdes (p. ex. fatigue, douleurs musculaires ou articulaires) peuvent apparaître si le traitement au PULMICORT NEBUAMP est arrêté trop brusquement.

Si vous devez aller à l'hôpital pour subir une intervention chirurgicale, apportez votre PULMICORT NEBUAMP avec vous et indiquez au médecin quels médicaments vous prenez.

OÙ DOIS-JE GARDER PULMICORT NEBUAMP?

Il est important de **garder PULMICORT NEBUAMP hors de la portée des enfants** quand vous ne vous en servez pas.

Toujours garder les ampoules non ouvertes dans l'enveloppe d'aluminium pour les protéger de la lumière.

Ne pas utiliser les ampoules PULMICORT NEBUAMP après la date limite imprimée sur l'enveloppe d'aluminium et sur la boîte.

- Écrire la date où l'enveloppe d'aluminium a été ouverte pour la première fois. Ne pas se servir d'ampoules provenant d'une enveloppe d'aluminium ouverte depuis 3 mois ou plus.
- Si vous n'avez besoin que de la moitié d'une ampoule, il faut utiliser le reste dans les 12 heures qui suivent l'ouverture initiale. Si vous n'utilisez pas toute l'ampoule pour chaque dose, gardez le reste à l'abri de la lumière.

Garder PULMICORT NEBUAMP entre 5 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Remarque importante :

Cette notice vous signale certaines situations où vous devez appeler le médecin. D'autres situations imprévisibles peuvent se produire. Rien dans la notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes sur PULMICORT NEBUAMP.

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression. Veuillez vous reporter à la notice qui se trouve au www.astrazeneca.ca pour l'information la plus récente.

Renseignements : 1 800 461-3787

PULMICORT[®], NEBUAMP[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, ON
L4Y 1M4

Dernière révision : 14 janvier 2009

PHARMACOLOGIE

On a démontré au cours d'études chez des animaux que le rapport entre les effets anti-inflammatoires locaux et les effets glucocorticoïdes généraux du budésonide était de 2 à 10 fois meilleur que ceux obtenus avec le dipropionate de béclo méthasone et l'acétonide de triamcinolone. D'après le test de vasoconstriction (blanchiment de la peau) pour déceler l'activité anti-inflammatoire topique chez l'homme, le budésonide s'est révélé environ deux fois plus puissant que le dipropionate de béclo méthasone. Par contre, l'activité générale de ce dernier, mesurée par la baisse matinale du cortisol plasmatique, était plus importante que celle du budésonide. Le rapport favorable entre l'effet anti-inflammatoire local et l'effet général obtenu avec le budésonide est fort probablement dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie.

On a établi que le budésonide neutralise l'anaphylaxie pulmonaire principalement à médiation IgE chez les cobayes.

On n'a démontré aucune activité bronchorelaxante significative, ni *in vitro* ni *in vivo*. Le budésonide n'a pas potentialisé la bronchorelaxation à médiation bêta et n'a pas influencé le relâchement du muscle lisse des voies respiratoires produit par la théophylline, chez les cobayes.

Après une administration sous-cutanée à des rats ayant subi une surrénalectomie, le budésonide a produit des effets glucocorticoïdes typiques, c'est-à-dire qu'il a entraîné un dépôt de glycogène dans le foie, une augmentation du volume urinaire et un effet minime sur l'élimination du sodium.

L'autoradiographie totale de souris a révélé que le profil de distribution du budésonide et de ses métabolites est semblable à celui d'autres glucocorticoïdes largement distribués dans les organes endocriniens.

Pharmacocinétique humaine

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 30 minutes qui suivent l'inhalation de 1 mg de budésonide (à partir d'un aérosol-doseur). La demi-vie plasmatique du budésonide est de $2,0 \pm 0,2$ heures et elle s'apparente à la demi-vie après l'administration intraveineuse ($2,8 \pm 1,1$ h). La biodisponibilité générale du budésonide après l'inhalation a été calculée comme étant $72,8 \pm 42,0$ % de la dose retenue par le patient après qu'il se soit rincé la bouche. Les concentrations plasmatiques maximales du composé inchangé sont atteintes 3 heures environ après l'administration par voie orale. La biodisponibilité orale calculée serait de $10,7 \pm 4,3$ %. Comme le budésonide agit localement, c'est-à-dire dans les poumons, les concentrations plasmatiques n'ont pas une valeur prédictive de son efficacité ou de son innocuité thérapeutique.

Le volume de distribution (V_d) du budésonide est de $301,3 \pm 41,7$ L, ce qui indique sa grande affinité pour les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à $88,3 \pm 1,5$ %.

Chez des volontaires qui avaient inhalé (à l'aide d'un aérosol-doseur) une dose de budésonide tritié, on a retrouvé $31,8 \pm 7,5$ % de la dose administrée dans l'urine et $15,1 \pm 4,3$ % dans les fèces sur une période de 0 à 96 heures. Chez les sujets qui avaient pris le composé par voie orale, on a retrouvé $45,0 \pm 5,0$ % dans l'urine et $29,6 \pm 2,5$ % dans les fèces.

Les études *in vitro* sur le foie humain ont révélé que le budésonide est métabolisé rapidement en des composés plus polaires que la substance mère. Deux métabolites principaux ont été isolés et identifiés comme étant le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone. D'après le test d'œdème sur oreille de rat, l'activité glucocorticoïde de ces deux métabolites était au moins 100 fois plus faible que celle de la substance mère. On n'a pu déceler aucune différence qualitative ni *in vitro* ni *in vivo* entre les profils métaboliques. On a observé une biotransformation négligeable dans le poumon humain et les préparations de sérum.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| Espèce | Sexe | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) après 3 semaines |
|--------|---------|-----------------------|---|
| Souris | Mâle | s.c. | 35 ± 18 |
| Souris | Mâle | <i>p.o.</i> | > 800 |
| Souris | Femelle | <i>p.o.</i> | > 800 |
| Rat | Mâle | s.c. | $15,1 \pm 4,4$ |
| Rat | Femelle | s.c. | $20,3 \pm 7,1$ |
| Rat | Mâle | <i>p.o.</i> | ~ 400 |

Les animaux qui ont survécu présentaient une diminution marquée de gain pondéral.

Toxicité après l'administration répétée de budésonide à des rats, des lapins et des chiens

| Animal | | | Doses quotidiennes | | | Voie d'administration | Durée | Effets toxiques |
|--------|-------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|------------|---|
| Espèce | Race | Nombre par groupe et sexe | N° de groupes posologiques | mg/kg | mg/animal | | | |
| Rat | Sprague-Dawley | 6 mâles 6 femelles | 4 | 0,05 0,5 5,0 50,0 | | <i>per os</i> | 1 mois | Atrophie des glandes surrénales et du système lymphatique. Ulcération gastrique. |
| Rat | Wistar | 10 mâles 10 femelles | 3 | 0,02 0,10 0,2-0,5 | | inhalation | 3 mois | Alopécie. Baisse reliée à la dose des lymphocytes et des leucocytes. Augmentation des polynucléaires neutrophiles. Dans le groupe à dose élevée, réduction du poids des surrénales, du thymus, de la rate et du foie. On n'a observé aucune dysfonction pulmonaire. |
| Rat | Wistar | 40 mâles 40 femelles | 3 | 0,005 0,01 0,05 | | inhalation | 12 mois | Comme ci-dessus. |
| Lapin | New Zealand White | 3 mâles 3 femelles | 2 | | 0,025 0,1 | sous-cutanée | 1 mois | La dose élevée a provoqué une légère augmentation de la masse du foie, une légère diminution de la masse des surrénales et une régression du thymus. |
| Chien | Beagle | 1 mâle 1 femelle | 3 | 0,01 0,1 1,0 | | <i>per os</i> | 1 mois | Dose élevée – effets typiques des stéroïdes – atrophie des surrénales et du système lymphatique, augmentation des graisses dans le myocarde et du glycogène dans le foie. |
| Chien | Beagle | 2 mâles 2 femelles | 3 | 0,02 0,06 0,2 | | inhalation | 6 semaines | Dose élevée – produit l'atrophie du thymus et des surrénales. On n'a observé aucun changement dans le système respiratoire. |
| Chien | Beagle | 5 mâles 5 femelles | 3 | | 0,20 0,60 2,00 | inhalation | 6 mois | Dose élevée – diminution du cortisol plasmatique, atrophie de la portion corticale des surrénales, régression du thymus. Légère obésité viscérale. |
| Chien | Beagle | 5 mâles 5 femelles | 3 | | 0,20 0,60 2,00 | inhalation | 12 mois | Dose élevée – obésité, alopécie; on n'a décelé la présence d'aucun cycle oestral chez les femelles. Effets stéroïdes généraux - atrophie du système lymphatique et des surrénales. |

Études de tératologie et de reproduction

Effets sur la grossesse

Rate : Des doses quotidiennes de 20, 100 et 500 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a observé une détérioration de l'état général, y compris des signes d'horripilation, de somnolence, de diminution de la consommation alimentaire et de ralentissement de l'accroissement de la masse corporelle chez toutes les rates. On a aussi noté une augmentation du nombre de morts fœtales et une diminution de la masse des ratons par rapport au groupe témoin ainsi qu'une plus grande fréquence d'anomalies fœtales. Il faut donc considérer les doses de plus de 100 µg/kg comme étant tératogènes chez le rat.

Des doses quotidiennes de 0,01, 0,05 et 0,1 à 0,25 mg/kg ont été administrées par inhalation à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. À la dose la plus élevée, on a noté une réduction légère, quoique significative, de l'accroissement pondéral des fœtus, mais il n'existe aucune preuve que le budésonide exerce un effet sur le développement du fœtus, quelle que soit la dose.

Lapine : Des doses quotidiennes de 5, 25 et 125 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des lapines pendant les jours 6 à 18 de la gestation. Dans les groupes recevant la faible dose et la dose moyenne, on a noté une diminution de la consommation alimentaire et de ralentissement de l'accroissement de la masse corporelle pendant la quatrième semaine de gestation. On a également observé de la diarrhée et des hémorragies vaginales chez quelques lapines. Dans le groupe recevant la dose élevée, toutes les lapines ont avorté à la fin de la période de gestation. On a constaté une augmentation marquée de la fréquence des malformations, particulièrement de nature squelettique, dans le groupe qui avait reçu la dose moyenne. Les malformations les plus fréquentes se présentaient au niveau du crâne et des vertèbres.

Effets sur la fécondité et la reproduction en général

Rat : Pour évaluer l'effet du budésonide sur la fécondité et la reproduction en général, on a administré en sous-cutané des doses quotidiennes de 0,01, de 0,05 et de 0,19 µmol/kg à des rats mâles pendant 9 semaines avant la période d'accouplement et pendant celle-ci. Les rates ont reçu les mêmes doses pendant les 2 semaines qui précédaient l'accouplement, pendant la période de gestation et jusqu'à 21 jours après la mise bas. On a noté une diminution de la viabilité périnatale et post-natale chez les ratons du groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Il y a eu également une réduction de l'accroissement de la masse corporelle chez les mères.

Études de mutagénicité

D'après le test d'Ames sur plaques en vue de détecter les *Salmonella*-microsomes ou le test du micronoyau de souris, le budésonide n'a présenté aucune activité mutagène.

Pouvoir cancérogène

On a évalué le potentiel cancérogène du budésonide chez les rats et les souris au cours d'études à long terme.

Étude à long terme sur l'eau destinée à des souris

Le budésonide fut administré pendant 91 semaines à trois groupes de souris CD[®]-1, dans leur approvisionnement en eau, à des niveaux posologiques de 10, 50 et 200 µg/kg/jour.

On a observé, chez les mâles seulement, une diminution de la survie reliée à la dose et statistiquement significative. Tous les autres critères d'évaluation étaient comparables dans tous les groupes. L'examen microscopique a révélé la présence de diverses lésions spontanées, non associées au traitement. On n'a noté aucun effet cancérogène.

Études à long terme (104 semaines) sur le budésonide administré dans l'eau destinée à des rats

On a effectué trois études de cancérogenèse sur des rats. Dans la première étude, le budésonide a été administré pendant 104 semaines à des doses de 10, 25 et 50 µg/kg/jour.

Une augmentation légère, quoique statistiquement significative, des gliomes a été notée chez les animaux mâles du groupe à dose élevée. On doit toutefois considérer ces résultats comme incertains, car la fréquence de gliomes spontanés varie grandement chez les rats S-D.

Deux autres études de cancérogenèse d'une durée de 104 semaines ont été effectuées pour élucider ces résultats; dans une étude, on a administré 50 µg/kg/jour de budésonide à des rats S-D mâles tandis que dans l'autre, on a administré la même dose à des rats Fischer mâles (chez qui la fréquence de gliomes est moins grande et moins variable). La prednisolone et l'acétonide de triamcinolone étaient les glucocorticoïdes de référence dans les deux études.

Les résultats de ces nouvelles études de cancérogenèse chez les rats mâles ne présentaient pas une fréquence accrue de gliomes chez les groupes d'animaux traités au budésonide par comparaison aux groupes témoins ou aux groupes traités simultanément avec les glucocorticostéroïdes de référence.

Dans la première étude, on a également noté une fréquence accrue de tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée par comparaison aux rats S-D mâles du groupe témoin.

À la reprise de l'étude, ces résultats ont été confirmés dans tous les groupes de rats S-D mâles traités avec les trois stéroïdes (budésonide, prednisolone et acétonide de triamcinolone), ce qui indique un effet propre à la classe des glucocorticostéroïdes chez cette espèce.

BIBLIOGRAPHIE

Adelroth E, Rosenhall L, Glennow C.

High dose inhaled budesonide in the treatment of severe steroid dependent asthmatics.

Allergy 1985;40:58-64.

Clissold SP, Heel RC.

Budesonide: A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis.

Drugs 1984;28:485-518.

Dahl R, Johansson SA.

Importance of duration of treatment with inhaled budesonide on the immediate and late bronchial reaction.

Eur J Resp Dis 1982;63(122):167-175.

Field HV, Jenkinson PMA, Frame MH, Warner JO.

Asthma treatment with a new corticosteroid aerosol, budesonide administered twice daily by spacer inhaler.

Archives of Disease in Childhood 1982;57(11):864-866.

Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P.

Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man.

Eur J Clin Pharmacol 1982;22:523-529.

Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R, Grusvtad E, Hedner P.

Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man.

Eur J Resp Dis 1982;63(22):74-82.

Lauresen LC, Taudorf E, Weeke B.

High-dose inhaled budesonide in treatment of severe steroid dependent asthma.

Eur J Resp Dis 1986;68:19-28.

Newman SP, Talae N, Nikander K, Berg E, Clarke SW.

Evaluation of nebulisers and compressors for use with budesonide nebuliser suspension.

Eur Resp J 1988;1(Suppl 2):211.

Nikander K, Turpeinen M, Forsman R, Wollmer P.

Jet and ultrasonic nebulisation of budesonide in young children.

Aerosol Medicine 1993; 6.

Nyholm E, Frame MH, Cayton RM.
Therapeutic advantages of twice daily over four times daily inhalation budesonide in the treatment of chronic asthma.
Eur J Resp Dis 1984;65:339-345.

Pedersen S, Steffensen G, Ekman I, Tonnesson M, Borga O.
Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma.
Eur J Clin Pharmacol 1987;31:579-582.

Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA.
Use of Spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma.
Am Rev Resp Dis 1984;129:723-729.