

## MONOGRAPHIE

PULMICORT® TURBUHALER®

budésonide en poudre (pour inhalation orale)

100 µg, 200 µg et 400 µg/dose mesurée

Glucocorticostéroïde pour le traitement de l'asthme bronchique

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga, Ontario  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

N° de contrôle de la présentation : 125345

Date de rédaction :

19 janvier 2000

Date de révision :

14 janvier 2009

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

## MONOGRAPHIE

### NOM DU MÉDICAMENT

 **PULMICORT® TURBUHALER®**

budésonide en poudre (pour inhalation orale)

100 µg, 200 µg et 400 µg/dose mesurée

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticostéroïde pour le traitement de l'asthme bronchique

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

PULMICORT 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 de PULMICORT 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 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. Après le début d'un traitement avec le budésonide par inhalation orale, cela peut prendre 1 ou 2 semaines avant d'obtenir le plein effet thérapeutique.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dans le traitement de l'asthme bronchique :

- Chez les patients qui doivent recevoir un stéroïde par inhalation;
- Chez les patients pour qui il est souhaitable de diminuer les glucocorticoïdes à action générale.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- État de mal asthmatique; il ne faut pas utiliser PULMICORT dans le traitement primaire des épisodes d'asthme aigu ou pour les patients qui présentent des bronchectasies modérées ou graves;
- Hypersensibilité au budésonide;
- Tuberculose pulmonaire quiescente ou évolutive;
- Infections fongiques, bactériennes ou virales non traitées de l'appareil respiratoire.

## **MISES EN GARDE**

PULMICORT n'est pas destiné au soulagement rapide des épisodes aigus d'asthme lorsqu'un bronchodilatateur à action brève est nécessaire. Il faut dire aux patients qui croient que le traitement avec leur bronchodilatateur à action brève n'est pas efficace ou qui ont besoin de plus d'inhalations que d'habitude de consulter leur médecin. Dans ces cas, on doit considérer la nécessité d'intensifier le traitement anti-inflammatoire, p. ex. avec des doses plus élevées de budésonide par inhalation ou l'administration de corticostéroïdes oraux.

La prudence s'impose dans le cas de patients qui passent d'un corticostéroïde à action générale à PULMICORT (budésonide) et de patients qui ont eu besoin d'une dose élevée d'un traitement par corticostéroïde 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-hypophysio-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 graves, comme des crises d'asthme, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou à des infections, en particulier la gastro-entérite, ou à d'autres états liés à une perte d'électrolytes grave. Il faut envisager un corticostéroïde à action générale supplémentaire pendant les périodes de stress ou de chirurgie non urgente.

Même si PULMICORT peut maîtriser les symptômes d'asthme dans ces cas, il ne peut PAS remplacer le stéroïde à action générale nécessaire pendant ces urgences.

En période de stress ou en cas de crise d'asthme grave, on doit recommander aux patients qui ont cessé de prendre un corticostéroïde à action générale de recommencer ce traitement immédiatement, à doses élevées, et de consulter leur médecin sans tarder. 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 du traitement oral à PULMICORT 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 antihistaminique et/ou des préparations topiques, y compris des stéroïdes topiques. Ces symptômes découlent de l'activité générale plus faible de ce 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 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, on doit 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 inhalation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Rien n'indique que l'on puisse obtenir la maîtrise de l'asthme en administrant PULMICORT à des doses plus élevées que les doses recommandées. Il se peut que l'on doive administrer des corticostéroïdes à action générale à un patient durant ces épisodes.

## **PRÉCAUTIONS**

Le passage du traitement avec un stéroïde à action générale au traitement avec PULMICORT (budésonide) doit se faire très graduellement et sous la surveillance étroite du médecin, car le retrait du stéroïde à action générale peut causer des symptômes généraux de sevrage (p. ex. douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude, dépression) malgré le maintien ou l'amélioration des fonctions respiratoires (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Les effets à long terme du budésonide sur le processus de développement ou le processus immunologique, au niveau de la bouche, du pharynx, de la trachée, des yeux et des poumons restent à établir. Le risque d'effets généraux indésirables est faible lorsque PULMICORT est administré aux doses thérapeutiques recommandées.

Chez les enfants de 3 à 13 ans (moyenne de 8,7 ans) traités avec du budésonide par Turbuhaler<sup>®</sup> à une dose quotidienne moyenne de 412 µg pendant 3 à 13 ans (moyenne de 9,2 ans), aucun effet n'a été observé sur la croissance staturale à long terme comparativement à un traitement avec des agents non stéroïdiens. Pendant un traitement avec un corticostéroïde, on a remarqué une réduction dans la rapidité de la croissance uniquement pendant les deux premières années, peut-être en raison de la gravité de l'asthme ou de l'emploi d'un corticostéroïde. Néanmoins, à long terme, les enfants qui ont suivi un traitement avec du budésonide par inhalation ont atteint des tailles adultes normales. On recommande toutefois de surveiller la taille des enfants qui prennent des corticostéroïdes par quelque moyen que ce soit.

On ne doit pas cesser brusquement un traitement avec PULMICORT, mais diminuer la posologie de façon graduelle.

Des infiltrats pulmonaires avec éosinophilie peuvent se développer pendant le traitement avec PULMICORT. Bien que cela puisse se retrouver chez certains patients qui reçoivent un stéroïde par inhalation, on ne peut éliminer ces agents 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 TURBUHALER 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.

### **Enfants de moins de 6 ans**

PULMICORT TURBUHALER n'est pas recommandé actuellement chez les enfants de moins de 6 ans en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

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 locale. 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. Une fonction hépatique réduite peut affecter l'élimination des corticostéroïdes. Toutefois, la pharmacocinétique du budésonide après une administration intraveineuse est semblable chez les patients atteints de cirrhose et les sujets sains. Après une administration orale, la pharmacocinétique du budésonide est affectée par une fonction hépatique réduite, comme le prouve une biodisponibilité générale accrue. Cela a une importance limitée avec PULMICORT puisque la contribution orale à la biodisponibilité générale après une inhalation est très faible.

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 PULMICORT TURBUHALER en vue d'assurer une posologie et une administration appropriées du médicament.

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**

On n'a observé aucune interaction entre le budésonide et tout autre médicament pour le traitement de l'asthme.

#### 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 sans 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 causé par la cimétidine. Ce résultat devrait avoir peu d'importance du point de vue 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.

#### Oméprazole

Aux doses recommandées, l'oméprazole n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du budésonide par voie orale.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

On n'a observé aucun effet secondaire majeur attribuable à PULMICORT (budésonide) sous toutes ses formes posologiques. La fréquence des effets secondaires subjectifs rapportés au cours d'études cliniques était peu élevée.

Selon les essais cliniques, les études de cas publiées et l'expérience clinique une fois le produit sur le marché, les réactions indésirables médicamenteuses suivantes peuvent survenir :

- Les réactions indésirables les plus fréquentes 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 réactions indésirables observées 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 TURBUHALER. Bien que rares, des réactions cutanées (urticaire, éruptions, dermatite, œdème de Quincke, etc.) peuvent survenir lors d'un traitement local avec corticostéroïdes. Dans de rares cas, on a rapporté des ecchymoses après un traitement aux glucocorticostéroïdes par inhalation.
- On a rapporté des symptômes psychiatriques comme la nervosité, l'agitation et la dépression ainsi que des troubles de 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.
- Bien que rares, des signes ou des symptômes des glucocorticostéroïdes à action générale, y compris l'hypofonctionnement des glandes surrénales et les complications oropharyngées, peuvent se manifester en fonction de la dose, de la durée d'exposition, de l'exposition concomitante et préalable aux stéroïdes et de la sensibilité de chaque patient. Des cas de candidose ont été observés; cette réaction peut se manifester à des doses thérapeutiques.
- 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 stéroïdienne 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 effets pharmacologiques, on remarque une augmentation du nombre et du pourcentage des polynucléaires neutrophiles circulants et une diminution simultanée du nombre et du pourcentage de polynucléaires éosinophiles. L'interruption du traitement ou la réduction de la dose corrigera ces effets.

Un surdosage habituel peut entraîner l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénaliennne (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 des stéroïdes à action générale comme adjuvant.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Adultes et enfants de plus de 12 ans**

Au début d'un traitement avec un glucocorticostéroïde par inhalation, pendant les périodes d'asthme grave et durant la diminution ou cessation d'un traitement aux glucocorticostéroïdes par voie orale, la posologie du budésonide doit être de 400 à 2400 µg par jour, répartis en 2 à 4 administrations.

En général, la dose d'entretien est de 200 à 400 µg, 2 fois par jour, mais certains patients pourront avoir besoin de doses plus élevées pendant des périodes plus ou moins longues. Il faut adapter la dose de PULMICORT (budésonide) aux besoins individuels des patients et leur prescrire la dose minimale capable de produire l'effet thérapeutique attendu.

On peut envisager une administration unique quotidienne pour les patients qui ont besoin de 400 µg de budésonide par jour. Cette dose peut être prise le matin ou le soir. En cas d'aggravation de l'asthme, il faudra accroître le nombre d'administrations et la dose quotidienne.

On ne doit pas cesser brusquement un traitement par PULMICORT, mais diminuer la posologie de façon graduelle.

### **Enfants de 6 à 12 ans**

En début de traitement, pendant les périodes d'asthme grave et durant la diminution ou cessation d'un traitement avec un corticostéroïde par voie orale chez les enfants, la posologie du budésonide doit être de 200 à 400 µg par jour, en doses fractionnées 2 fois par jour, soit 100 à 200 microgrammes par inhalation.

Il faut adapter la dose d'entretien aux besoins individuels et prescrire la dose la plus faible capable d'enrayer les symptômes. Une administration biquotidienne est habituellement appropriée chez les asthmatiques stables.

### **Enfants de moins de 6 ans**

PULMICORT TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de ce groupe d'âge.

Des études cliniques chez l'homme ont révélé qu'une même dose de budésonide était plus efficace lorsqu'elle était administrée avec l'inhalateur Turbuhaler<sup>®</sup> plutôt qu'avec un aérosol-doseur et dispositif d'espacement Nebuhaler<sup>®</sup>. Une réduction de la dose de PULMICORT TURBUHALER est possible lorsque l'état du patient est stable.

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

Comme l'effet de PULMICORT dépend de son emploi régulier et d'une bonne technique d'inhalation, il faut informer les patients d'utiliser leur PULMICORT TURBUHALER tous

les jours, selon les directives du médecin, et non pas lorsqu'ils en ressentent le besoin. On doit aussi leur enseigner la bonne technique d'administration décrite à la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.

### **Turbuhaler®**

Turbuhaler® est un inhalateur de poudre sèche, actionné par l'inspiration; il n'est donc pas nécessaire de coordonner l'inhalation et la libération du médicament. Il ne contient que l'ingrédient actif, budésonide; comme aucun pulseur ou agent de conservation n'entre dans sa composition, cette forme pharmaceutique offre une autre option aux patients sensibles aux excipients. À NOTER : Le patient peut ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lors de l'administration avec PULMICORT TURBUHALER; même en l'absence de ces sensations, le médicament exerce son action bienfaisante.

### **Traitement clinique**

#### Patients non stéroïdo-dépendants

Les doses recommandées de PULMICORT 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 diminuera la pénétration de la substance active de PULMICORT dans la muqueuse bronchique. Dans de tels cas, on recommande d'instituer un traitement de courte durée (2 semaines environ) avec un corticostéroïde oral en plus de PULMICORT. On commence le traitement par voie orale avec une dose assez élevée, que l'on diminuera graduellement. Par la suite, l'administration de PULMICORT 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.

#### Patients stéroïdo-dépendants

Une grande prudence s'impose lorsqu'on fait passer des patients stéroïdo-dépendants d'un traitement par voie orale à PULMICORT, 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 par PULMICORT, le patient doit être dans une phase relativement stable. On administre alors PULMICORT 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, 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 4 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 comme des douleurs articulaires et/ou musculaires, de la lassitude et de la dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction pulmonaire. On encouragera ces patients à continuer d'utiliser PULMICORT, 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; dans d'autres, on devra prescrire une posologie d'entretien faible 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 graves ou les situations de grand stress physiologique comme les infections graves, les traumatismes et les interventions chirurgicales, il sera nécessaire de reprendre le traitement par stéroïdes 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 du mucus et de bouchons muqueux, on devra parfois prescrire un traitement complémentaire de courte durée avec des corticostéroïdes oraux qui sera réduit graduellement à mesure que les symptômes disparaissent. Au cours du passage d'une corticothérapie orale à PULMICORT, 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.

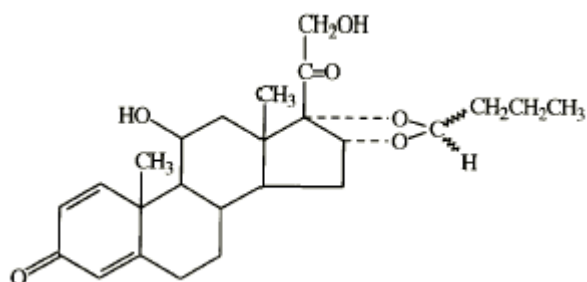
**NOTE :** Le médicament provenant de PULMICORT TURBUHALER est acheminé vers les poumons lorsque le patient inhale; par conséquent, il importe de dire au patient d'inspirer vivement et profondément par l'embout buccal. Lorsqu'on prescrit PULMICORT TURBUHALER à de jeunes enfants, il faut s'assurer qu'ils peuvent suivre les directives d'emploi. Le patient peut ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsqu'il prend PULMICORT TURBUHALER en raison de la petite quantité de médicament libérée.

**On conseillera aux patients de se rincer la bouche et de rejeter l'eau après chaque inhalation, ce qui aidera à prévenir l'apparition d'une candidose. Le même conseil s'applique aux porteurs de prothèses dentaires.**

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Formule développée :



Dénomination  
commune :

Budésonide

Nom chimique :

Le budésonide est un mélange de deux isomères :

1. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyridènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]

et

2. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyridènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (S)]

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 cristalline blanchâtre, franchement soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'heptane. Son point de fusion se situe entre 224 et 231,5 °C où il y a décomposition.

### Composition

PULMICORT TURBUHALER

Ingrédient :

Budésonide

Concentration ( $\mu$ g/inhalation) : 100, 200 ou 400

### **Stabilité et recommandations pour la conservation**

Il faut garder PULMICORT TURBUHALER à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité et s'assurer que le couvercle est bien vissé.

### **PRÉSENTATION**

PULMICORT TURBUHALER est un inhalateur de poudre sèche contenant 200 doses à 100 µg, 200 µg ou 400 µg de budésonide micronisé. Chaque inhalation à partir de PULMICORT TURBUHALER fournit 100 µg, 200 µg ou 400 µg de substance active, en l'occurrence le budésonide. PULMICORT TURBUHALER ne contient ni additifs ni substances porteuses. On doit le jeter quand il est vide, car il n'est pas rechargeable.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

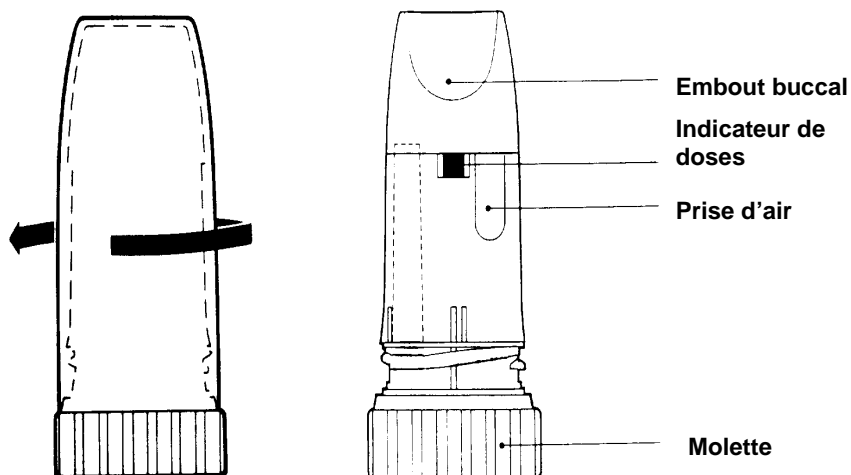
PULMICORT® TURBUHALER®

budésonide en poudre (pour inhalation orale)

**Prière de lire attentivement cette notice AVANT d'utiliser PULMICORT TURBUHALER.** Elle contient des renseignements généraux qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin ou du pharmacien.

Conservez la notice jusqu'à ce qu'il ne reste plus de médicament dans l'inhalateur PULMICORT TURBUHALER.

### À QUOI SERT PULMICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER prévient une telle inflammation ou la diminue, si elle est présente. Dans certains cas, il faudra 1 ou 2 semaines d'usage régulier avant de ressentir le plein effet du médicament.

TURBUHALER est le nom commercial d'un inhalateur multidose de poudre sèche. Quand vous inspirez avec l'inhalateur, l'inspiration fournit la force requise pour amener le médicament aux poumons.

**PULMICORT TURBUHALER ne doit pas être utilisé pour soulager une crise d'asthme déjà en cours.** Il existe d'autres bronchodilatateurs par inhalation capables de procurer un soulagement rapide. Si votre médecin vous a prescrit un bronchodilatateur à action rapide, suivez ses instructions quand vous faites une crise d'asthme grave.

### **QUE CONTIENT PULMICORT TURBUHALER?**

PULMICORT TURBUHALER contient du budésonide, comme ingrédient actif, à des concentrations de 100 µg, de 200 µg et de 400 µg par inhalation.

Si vous agitez l'inhalateur, le bruit que vous entendez n'est pas causé par le médicament, mais par le dessiccateur à l'intérieur de la molette brune. Cette substance n'est pas médicamenteuse et ne peut être inhalée. PULMICORT TURBUHALER ne contient aucun autre ingrédient.

### **QUE FAUT-IL DIRE AU MÉDECIN AVANT D'UTILISER PULMICORT TURBUHALER?**

Vous devez mentionner à votre 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 avez déjà eu une mauvaise réaction, ou une réaction inhabituelle ou allergique au budésonide;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- 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 TURBUHALER.

### **PENDANT LE TRAITEMENT AVEC PULMICORT TURBUHALER**

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

### **IL NE FAUT PAS PRENDRE PULMICORT TURBUHALER SI :**

Vous êtes allergique au budésonide.

## **QUELLE EST LA BONNE FAÇON D'UTILISER PULMICORT TURBUHALER?**

Il est important de prendre PULMICORT TURBUHALER tous les jours aux intervalles recommandés par le médecin. Vous ne devez pas changer la dose ni cesser de prendre le médicament sans avoir consulté votre médecin au préalable.

Avant de prendre PULMICORT TURBUHALER pour la première fois, il est important de lire les instructions ci-dessous et de les suivre attentivement.

TURBUHALER est un inhalateur qui libère de très petites quantités de poudre. Quand vous inspirez dans l'inhalateur TURBUHALER, la poudre est acheminée aux poumons. Par conséquent, vous devez **inhaler vivement et profondément** par l'embout buccal.

PULMICORT TURBUHALER est très facile à utiliser.

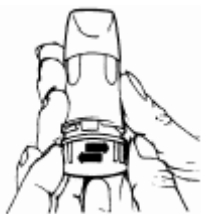
**REMARQUE :** Vous pouvez ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsque vous inhalez avec PULMICORT TURBUHALER. C'est un phénomène normal.

**Si vous suivez les instructions ci-dessous, vous recevrez une dose de médicament.**

### **Mode d'emploi de l'inhalateur**

Pour administrer une dose, vous n'avez qu'à suivre les instructions ci-dessous.

**Fig. 1**



**Fig. 2**



Dévisser et enlever le couvercle.

**TOURNER** Tenir l'inhalateur à la verticale, molette vers le bas (fig. 1). Pour charger une dose, **tourner la molette brune le plus loin possible dans une direction, puis la ramener à la position initiale.**

**DÉCLIC** Le «déclac» que l'on entend signifie que l'inhalateur est prêt à utiliser. **Expirer.** Ne **jamais** expirer dans l'embout buccal.

**INHALER** Placer l'embout buccal entre les dents et refermer les lèvres. Inspirer **vivement et profondément** par la bouche (fig. 2). Ne pas mordiller l'embout buccal ni le serrer avec les dents.

**Remarque : Ne pas utiliser l'inhalateur TURBUHALER s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché.**

**Avant d'expirer, retirer l'inhalateur de la bouche.**

Si plus d'une dose a été prescrite, répéter les étapes ci-dessus. Revisser le couvercle.

Se rincer la bouche et rejeter l'eau.

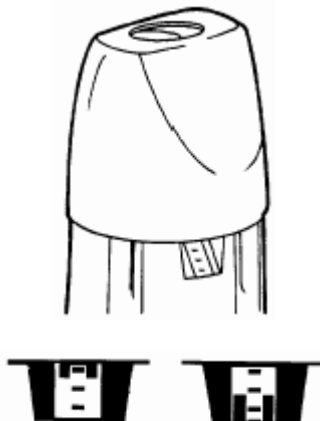
Si vous échappez ou agitez accidentellement l'inhalateur PULMICORT TURBUHALER, ou si vous expirez dedans après son chargement, la dose sera perdue. Il faut alors en charger une autre et l'inhaler.

**Remarque : Ne jamais expirer dans l'embout buccal. Toujours revisser le couvercle après l'emploi.**

Étant donné que la quantité de poudre libérée est très petite, vous pouvez ne pas goûter le médicament après l'inhalation. Toutefois, si vous avez suivi les instructions, vous pouvez être certain qu'une dose a été inhalée.

**Nettoyage :** Nettoyer l'extérieur de l'embout buccal chaque semaine à l'aide d'un papier-mouchoir **sec**. Ne **jamais** utiliser d'eau ou un autre liquide pour le nettoyer. Si du liquide entre dans l'inhalateur, cela peut nuire à son fonctionnement.

## COMMENT PEUT-ON SAVOIR SI PULMICORT TURBUHALER EST VIDE?



**Il reste 20 doses environ JETER**

PULMICORT TURBUHALER a un indicateur de doses. Quand une marque rouge apparaît dans la fenêtre repère située en dessous de l'embout buccal, il reste environ 20 doses. Il est temps de renouveler votre ordonnance.

Quand la marque rouge atteint le bord inférieur de la fenêtre repère, vous devez jeter l'inhalateur. Le bruit que vous entendez lorsque vous agitez l'inhalateur est produit par le dessiccateur, et non par le médicament. PULMICORT TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.

## QUELLE DOSE DE PULMICORT TURBUHALER FAUT-IL PRENDRE?

**La dose de PULMICORT TURBUHALER varie d'une personne à l'autre.**

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Ces directives peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

**IMPORTANT :** NE DÉPASSEZ PAS LA DOSE PRESCRITE PAR LE MÉDECIN. SI LES DIFFICULTÉS RESPIRATOIRES PERSISTENT, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN. NE DÉCIDEZ PAS VOUS-MÊME DE CESSER DE PRENDRE PULMICORT TURBUHALER. Le médecin voudra peut-être réduire la dose lentement, surtout si vous prenez ce médicament depuis longtemps.

Voici les doses recommandées au **début** d'un traitement :

Adultes et enfants de 12 ans et plus : 400 à 2400 µg par jour, répartis en 2 à 4 administrations.

Enfants de 6 à 12 ans : 200 à 400 µg par jour, répartis en 2 administrations.

### **Traitement d'entretien :**

Administrez la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser les symptômes.

Adultes et enfants de 12 ans et plus : 200 à 400 µg par jour, répartis en 2 administrations.

Enfants de 6 à 12 ans : Administrez la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser les symptômes.

Chez les adultes qui ont besoin de 400 µg par jour, PULMICORT TURBUHALER peut être pris une fois par jour, le matin ou le soir.

### **QUE FAUT-IL FAIRE SI L'ON OUBLIE DE PRENDRE UNE DOSE?**

Si vous avez oublié de prendre une dose de PULMICORT TURBUHALER et vous vous en rendez compte moins de 6 heures après, prenez la dose habituelle le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire normal. Mais s'il s'est écoulé plus de 6 heures, laissez faire la dose manquante et prenez la prochaine à l'heure habituelle.

**Ne prenez jamais une double dose de PULMICORT TURBUHALER pour rattraper une dose oubliée.** En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous remarquerez peut-être une amélioration des symptômes après la première dose de PULMICORT TURBUHALER, mais il pourrait aussi s'écouler 1 ou 2 semaines avant que vous ressentiez le plein effet thérapeutique. N'oubliez pas de prendre votre médicament, même si vous vous sentez bien.

Vous ne devez pas cesser de prendre PULMICORT TURBUHALER brusquement. Votre médecin vous donnera des directives sur la façon d'arrêter le traitement graduellement.

Si le médecin vous a prescrit PULMICORT TURBUHALER et vous prenez encore des comprimés de «cortisone», il décidera peut-être de réduire graduellement la dose des comprimés (cela pourrait prendre quelques semaines ou même des mois). Il se pourrait même qu'à un moment donné, vous n'ayez plus besoin de prendre ces comprimés.

**REMARQUE :** Si vous preniez des comprimés de «cortisone» et le médecin a changé votre traitement pour PULMICORT TURBUHALER, les symptômes que vous aviez l'habitude de ressentir pourraient revenir temporairement, tels écoulement nasal, éruptions cutanées, douleurs musculaires ou articulaires. Si ces symptômes vous dérangent ou si vous en avez d'autres comme maux de tête, fatigue, nausées ou vomissements, communiquez avec votre médecin.

### **QUE FAUT-IL FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?**

Téléphonez à votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous croyez que vous ou une autre personne avez pris une dose trop forte de PULMICORT TURBUHALER.

## Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES?

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

Les effets secondaires les plus fréquents sont la toux, l'irritation de la gorge et l'enrouement.

Parmi les autres effets possibles, mentionnons : mauvais goût, maux de tête, nausées et sécheresse de la gorge. On a aussi rapporté à l'occasion des cas de fatigue, de soif et de diarrhée.

Une infection dans la bouche ou la gorge peut se produire parfois. Les effets secondaires suivants sont rares : réactions cutanées comme des éruptions, contusions, plus grande oppression thoracique, nervosité, agitation, dépression et troubles de comportement chez les enfants. Il se peut que dans votre cas ces effets ne soient pas dus à PULMICORT TURBUHALER, mais seul un médecin peut le confirmer. Des réactions allergiques graves, quoiqu'elles soient rares, peuvent également survenir suivant l'emploi de PULMICORT TURBUHALER.

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. 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 incommodez, consultez votre médecin.

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

## COMMENT FAUT-IL CONSERVER PULMICORT TURBUHALER?

Il faut s'assurer de **toujours garder PULMICORT TURBUHALER hors de la portée des enfants.**

Revissez le couvercle après chaque utilisation de PULMICORT TURBUHALER. Gardez l'inhalateur à température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un endroit sec et à l'abri de l'humidité.

**Remarque importante :** Cette notice vous indique dans quels cas vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. 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 au sujet de PULMICORT TURBUHALER.

REMARQUE : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS vous présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression de cette notice. Veuillez consulter les Renseignements aux consommateurs sur le site [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca) au cas où une version encore plus récente aurait été affichée.

Renseignements : 1 800 461-3787

PULMICORT<sup>®</sup>, TURBUHALER<sup>®</sup> et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2000

AstraZeneca Canada Inc.  
Mississauga, Ontario  
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 béclométhasone 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 béclométhasone. 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 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

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 20 minutes après l'inhalation de 1 mg de budésonide à partir de PULMICORT TURBUHALER (budésonide), et elle est d'environ 3,5 nmol/L. 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). Environ 30 % de la dose mesurée se dépose dans les poumons. La biodisponibilité générale du budésonide après l'inhalation à partir de PULMICORT TURBUHALER est de 49 % de la dose retenue par le patient. 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 exerce son effet dans les poumons, on ne peut prédire l'efficacité ou l'innocuité thérapeutique à l'aide des concentrations plasmatiques.

Le budésonide a un volume de distribution d'environ 3 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques se situe en moyenne entre 85 et 90 %.

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.

Des 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 $\beta$ -hydroxybudésonide et la 16 $\alpha$ -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 <sub>50</sub> (mg/kg) après 3 semaines
souris	mâle	s.c.	$35 \pm 18$
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>	$\approx 400$

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.

Tous les effets observés correspondaient aux effets attendus d'une exposition prolongée aux corticostéroïdes.

## 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 pondéral chez toutes les rates. On a aussi noté une augmentation du nombre de morts fœtales et une diminution de la masse des rats par rapport au groupe témoin ainsi qu'une plus grande fréquence d'anomalies fœtales. Il faut donc considérer les doses de plus de 100 µg/kg comme étant tératogènes chez le rat.

Des doses quotidiennes de 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg et 0,1 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 baisse de la consommation alimentaire et du gain de 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 µmol/kg, 0,05 µmol/kg et 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 rats 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 cancérigène**

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

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

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

On a observé, chez les mâles seulement, une diminution de la survie 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 nombreuses lésions spontanées, non associées au traitement. On n'a noté aucun effet cancérigène.

#### 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 des glucocorticostéroïdes propre à 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.

Agertoft L, Pedersen S.

Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-1069.

Agertoft L, Pedersen S.

Effects of long-term treatment with inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respiratory Medicine* 1994;88:373-381.

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 corticosteroids aerosol, budesonide administered twice daily by spacer inhaler. *Archives of Disease in Childhood* 1982;57(11):864-866.

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

Topical and systemic glucocorticosteroid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:523-529.

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

Topical and systemic glucocorticosteroid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Resp Dis* 1982;63(Suppl 122):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.

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.