

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PULMICORT 0,25 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur
PULMICORT 0,5 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PULMICORT 0,25 mg/ml (500 microgrammes/dose) contient 0,25 mg de budésonide par ml de suspension.
PULMICORT 0,5 mg/ml (1000 microgrammes/dose) contient 0,5 mg de budésonide par ml de suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PULMICORT 0,25 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur
PULMICORT 0,5 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PULMICORT est indiqué comme traitement de fond dans l'asthme bronchique quand une thérapie anti-inflammatoire s'avère nécessaire en raison d'une insuffisance de réponse aux bronchodilatateurs et au cromogliccate sodique et en ce qui concerne PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur quand l'utilisation d'un aérosol doseur pressurisé ou d'une formulation à poudre sèche est insuffisante ou inadéquate. Lorsqu'il est nécessaire d'agir sur la composante inflammatoire de l'asthme, le médecin peut commencer le traitement par des corticostéroïdes en inhalation et y adjoindre ensuite, si nécessaire, des bêta-agonistes.

L'action thérapeutique maximale de PULMICORT se manifeste après environ 10 jours de traitement. Son utilisation permet de réduire, voire de supprimer la corticothérapie orale.

PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, est également indiqué pour le traitement d'un faux croup très grave (laryngite sous-glottique) pour lequel une hospitalisation est indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

1) Asthme bronchique

Le traitement antiasthmatique d'un patient (adulte ou enfant) repose sur les principes suivants :

- informer et éduquer le patient asthmatique par des instructions écrites relatives au traitement d'entretien et aux schémas thérapeutiques ;
- éviter et contrôler les facteurs déclenchant l'asthme : un plan d'action écrit sera remis au patient ou aux parents de l'enfant asthmatique afin de les familiariser au traitement des exacerbations aiguës et à l'adaptation de la posologie en fonction de paramètres objectifs tels que la mesure du débit expiratoire de pointe ;
- instaurer un traitement médicamenteux éventuellement accompagné d'un soutien psychologique (enfants dont l'état est difficile à équilibrer).

La posologie est individuelle et doit être déterminée par le médecin traitant. Il est important d'utiliser PULMICORT régulièrement, car il ne procure pas un soulagement immédiat du bronchospasme. Les schémas posologiques suivants peuvent servir de guide.

La dose d'entretien est la dose la plus basse qui permette au patient de rester asymptomatique.

Etant donné son haut coefficient de sécurité, PULMICORT a été administré à de fortes doses dans des cas particulièrement sévères.

La dose à administrer est fixée sur une base individuelle ; ensuite, dès obtention du contrôle de l'asthme, la dose d'entretien sera ajustée et correspondra à la plus petite dose efficace. La dose totale est répartie en 1 ou 2 prises par jour. Des posologies journalières de 0,25 à 1 mg peuvent être administrées en une seule prise.

• Adultes et patients âgés

Dose initiale recommandée	1-2 mg par jour
Traitement d'entretien	0,5-4 mg par jour
Cas très sévères	Les doses peuvent être augmentées

• Enfants à partir de 3 mois

Dose initiale recommandée	0,25-0,5 mg par jour
Patients traités par des stéroïdes oraux	1 mg par jour si nécessaire
Traitement d'entretien	0,25-2 mg par jour

• Administration en une seule prise journalière

Elle peut être envisagée chez les adultes et chez les enfants dont l'asthme est faible à modéré, lorsque la posologie d'entretien se situe entre 0,25 et 1 mg/jour.

Elle peut être instaurée chez des patients qui n'étaient pas sous corticostéroïdes comme chez ceux dont l'asthme est bien contrôlé par des corticostéroïdes inhalés.

La dose sera administrée soit le matin, soit le soir ; en cas de détérioration de l'asthme, elle sera augmentée et répartie tout au long de la journée si nécessaire.

- **Apparition de l'effet thérapeutique**

Une amélioration dans le contrôle de l'asthme se produit dans les 3 jours mais l'effet maximum ne sera pas obtenu avant 2-4 semaines.

La correspondance entre les doses et les présentations de la suspension est donnée dans le tableau suivant :

Dose en mg		Volume correspondant à la suspension à 0,25 mg/ml	Volume correspondant à la suspension à 0,50 mg/ml
0,25	mg	1 ml	---
0,5	mg	2 ml	1 ml
0,75	mg	3 ml	---
1	mg	---	2 ml
1,5	mg	---	3 ml
2	mg	---	4 ml

- **Nébuliseur**

PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur s'administre à l'aide d'un nébuliseur. La quantité délivrée est fonction du type d'appareil utilisé. Elle dépend de plusieurs facteurs dont le temps de nébulisation, le volume de remplissage, les caractéristiques de l'appareil, le rapport des débits inspiratoire et expiratoire du patient, la capacité respiratoire, l'utilisation d'un masque ou d'un embout buccal.

Remarque :

- Les nébuliseurs à ultra-sons ne conviennent pas en raison du faible débit.
- Les nébuliseurs suivants ont été utilisés dans les études cliniques : Pari Inhalierboy, Aiolos, Easy Air, Spira, Hudson, Ventstream et Sidestream.

Des tests in vitro ont mis en évidence des variations de 30-70 % pour la dose nominale en fonction du nébuliseur et du compresseur utilisés. Pour un même appareil, le temps de nébulisation et la quantité de substance délivrée dépendent de la vitesse du flux et du volume de remplissage. Pour PULMICORT suspension, le rendement optimum est obtenu avec un flux de 5-8 l/minute et un volume de remplissage de 2-4 ml. Sur base d'études in vitro, on estime la dose délivrée de budésonide à 11-22 % de la dose nominale.

- **Mode d'emploi de PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur**

- PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur peut être mélangé avec du soluté physiologique à 0,9 % et avec des solutions pour nébulisation de terbutaline, de salbutamol, de fénotérol, d'acétylcystéine, de cromogliclate sodique ou d'ipratropium. Le mélange doit être utilisé dans les 30 minutes.
- Les doses peuvent être divisées en fonction de la posologie prescrite. Chaque dose porte une ligne de repère qui indique un volume de 1 ml lorsque la dose est tenue à l'envers.
- Si l'on ne doit utiliser qu'1 ml il faut vider le contenu de la dose jusqu'au moment où le liquide atteint la ligne. La dose entamée doit être conservée dans l'enveloppe en aluminium et doit être utilisée dans les 12 heures. Si l'on n'utilise qu'un ml de suspension pour inhalation par nébuliseur, il faut faire remarquer que le volume restant dans le conditionnement n'est plus stérile. Les doses non entamées doivent également être conservées dans l'enveloppe en aluminium, elles doivent être utilisées dans les 3 mois.
- Après chaque utilisation, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Si l'on a utilisé un appareil à nébulisation avec masque facial, il faut laver à l'eau la partie du visage qui a été recouverte par le masque.

ADMINISTRATION

1. Patients non traités par corticostéroïdes (lorsqu'un traitement aux corticostéroïdes est indiqué)

L'administration d'une dose de budésonide provoque une amélioration de la fonction pulmonaire en quelques heures. Le plein effet thérapeutique du budésonide par inhalation orale ne sera cependant atteint qu'après plusieurs semaines. Certains patients peuvent présenter une accumulation excessive de mucus dans les bronches, empêchant la substance active de pénétrer dans les muqueuses. Dans de tels cas, il est souhaitable d'administrer conjointement une corticothérapie orale de courte durée (2 semaines environ), à posologie graduellement réduite. Après quoi, le traitement normal avec PULMICORT seul sera suffisant. Des exacerbations de l'asthme provoquées par des infections bactériennes seront traitées par une antibiothérapie appropriée et par une augmentation éventuelle de la posologie de PULMICORT.

2. Patients sous corticostéroïdes

- L'utilisation de PULMICORT peut permettre le remplacement ou la réduction significative de la dose de glucocorticostéroïdes oraux tout en maintenant l'asthme sous contrôle. Lors du transfert des stéroïdes oraux à PULMICORT, le patient devra être dans une phase relativement stable. Une forte dose de PULMICORT est alors administrée en association avec la dose de stéroïde oral auparavant utilisée pendant environ 10 jours.

Après cette période, la dose de stéroïde oral devra être graduellement réduite (avec par exemple, 2,5 milligrammes de prednisolone ou l'équivalent chaque mois) au plus faible niveau possible. Dans de nombreux cas, il est possible de remplacer complètement le stéroïde oral par PULMICORT. Pour plus d'informations sur l'arrêt progressif des corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.

- Au cours du sevrage, certains patients peuvent souffrir de douleurs articulaires ou musculaires, de lassitude et de dépression malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction pulmonaire.

On encouragera le patient à continuer le traitement par PULMICORT et on surveillera les signes objectifs d'une insuffisance corticosurrénale.

Si l'insuffisance corticosurrénale est évidente, on augmentera momentanément la dose de corticostéroïdes systémiques et par la suite on ralentira le sevrage.

Pendant des périodes de stress ou au cours de crises d'asthme sévère, le passage à des corticostéroïdes inhalés nécessitera un apport supplémentaire de corticostéroïdes systémiques.

2) Faux croup

Chez les nourrissons et les enfants, la dose habituellement utilisée est de 2 mg de budésonide nébulisé. Elle sera donnée lors d'une administration unique, ou en 2 doses de 1 mg séparées de 30 minutes. La dose peut être répétée toutes les 12 heures avec un maximum de 36 heures ou jusqu'à amélioration clinique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
PULMICORT en inhalation ne convient pas pour le traitement aigu des crises d'asthme sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- PULMICORT n'est pas destiné à un soulagement rapide des crises d'asthme aiguës pour lesquelles il faut utiliser une inhalation de bronchodilatateurs à courte durée d'action.
- Si les bronchodilatateurs à courte durée d'action semblent inefficaces ou s'il faut augmenter les doses inhalées, le médecin sera consulté et il envisagera d'augmenter le traitement anti-inflammatoire ; par exemple : augmenter les doses de corticostéroïdes inhalés ou prescrire des corticostéroïdes oraux.
- Une attention particulière est nécessaire chez les patients transférés de stéroïdes oraux, car ils peuvent rester à risque d'altération de la fonction surrénalienne pendant un temps considérable. Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée prolongée aux posologies maximales recommandées, sont également à risque. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situations de stress sévère. Une corticothérapie additionnelle devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.
- La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est beaucoup moins probable avec le traitement par inhalation qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau Cushingoïde, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome. Des effets psychologiques ou comportementaux (principalement chez les enfants) incluant impatience, troubles du sommeil, nervosité, dépression ou agitation peuvent se produire (voir rubrique 4.8).
- Il est donc important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticostéroïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des

symptômes.

- Pendant la période de sevrage, certains patients ressentent des malaises atypiques tels que des douleurs musculaires et/ou articulaires. On suspectera une insuffisance en corticostéroïdes si apparaissent des symptômes tels que fatigue, maux de tête, nausées et vomissement : cela se produit rarement. On pourrait alors augmenter temporairement la dose de corticostéroïdes oraux.
- Le passage de la corticothérapie orale à l'administration par inhalation, peut révéler des allergies telles que rhinite ou eczéma - qui avaient été préalablement contrôlées par le traitement systémique. Les allergies seront traitées symptomatiquement par des antihistaminiques et/ou des préparations topiques.
- Pour éviter les aphtes oropharyngés, le patient devra se rincer la bouche avec de l'eau après chaque administration de PULMICORT. Il se rincer également le visage pour éviter les irritations dues à l'usage d'un masque facial.
- Une insuffisance hépatique peut influencer l'élimination des corticostéroïdes, entraînant une diminution du taux d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Il convient d'être vigilant sur les effets indésirables systémiques potentiels.
- Comme pour toute corticothérapie, le médecin pratiquera régulièrement une évaluation de l'effet thérapeutique de PULMICORT, de préférence d'une manière objective, par exemple par une exploration de la fonction pulmonaire. Cette évaluation lui permettra de juger de la nécessité de continuer le traitement à la dose utilisée.
- Chez les bébés et les jeunes enfants qui souffrent de crises épisodiques avec des intervalles de temps asymptomatiques, l'asthme est difficile à diagnostiquer et un traitement ne sera initié que s'il est clairement indiqué.
- L'administration concomitante de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre leur administration et celle de PULMICORT devra être le plus long possible (voir aussi rubrique 4.5).
- Les conséquences locales et systémiques à long terme de PULMICORT chez l'homme ne sont pas entièrement connues. La dose doit être ajustée à la dose d'entretien efficace la plus faible une fois l'asthme sous contrôle. Les médecins doivent prêter une attention particulière à la croissance des enfants recevant des corticostéroïdes (de quelque manière que ce soit). Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire la dose de corticoïdes inhalés. Les avantages de la corticothérapie et les risques possibles de la suppression de croissance doivent être soigneusement pesés. En outre, il faudra envisager d'adresser le patient à un spécialiste respiratoire pédiatrique.
- En cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique ou virale pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite s'impose.
- Les candidoses oropharyngées peuvent survenir lors de traitement par corticoïdes inhalés. Cette infection peut nécessiter un traitement antifongique et un arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire chez certains patients (voir aussi la rubrique 4.2).
- Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique à la suite de l'inhalation. Si ceci survient, le traitement par budésonide inhalé doit être arrêté immédiatement avec examen clinique du patient et prise en compte d'alternatives thérapeutiques si nécessaire.
- Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

- Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrit avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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

PULMICORT n'interfère pas avec les autres produits utilisés dans l'asthme.

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cet enzyme tels que le kétoconazole et l'itraconazole peuvent donc augmenter de plusieurs fois l'exposition systémique du budésonide (voir rubrique 4.4). En l'absence de données supportant une recommandation posologique, la prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si l'association ne peut être évitée, l'intervalle entre les deux traitements devra être le plus long possible et une réduction de la dose de budésonide doit également être envisagée. Des données limitées relatives à cette interaction pour de fortes doses de budésonide inhalé indiquent que cette augmentation significative des concentrations plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4) peut survenir en cas d'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (une dose unique de 1000 microgrammes). Une augmentation des concentrations plasmatiques et un renforcement des effets des corticostéroïdes ont été observés chez les femmes traitées par œstrogènes et contraceptifs stéroïdiens, sans que ces effets aient été observés avec le budésonide pris concomitamment avec de faibles doses d'association contraceptives orales.

Dans la mesure où la fonction surrénalienne peut être inhibée, le test de stimulation à l'ACTH en vue de diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut être faussé (faibles valeurs).

Aux doses recommandées, l'influence de la cimétidine est dépourvue de signification clinique.

L'oméprazole n'influence pas la pharmacocinétique du budésonide par voie orale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

La plupart des résultats provenant des études épidémiologiques prospectives et l'expérience mondiale acquise depuis la commercialisation n'ont pas détecté un risque accru d'effet indésirable sur le fœtus ou le nouveau-né suite à l'utilisation de budésonide inhalé pendant la grossesse. Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse. Comme pour d'autres médicaments administrés pendant la grossesse, le bénéfice de l'administration du budésonide chez la mère doit être évalué par rapport aux risques encourus par le fœtus. Il faut alors utiliser la posologie la plus basse de budésonide ayant des effets sur le contrôle de l'asthme.

Allaitement :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de PULMICORT, on ne s'attend à aucun effet chez le nouveau-né. PULMICORT peut être utilisé au cours de la période d'allaitement.

Le traitement continu par du budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez des mères asthmatiques qui allaitent entraîne une exposition systémique négligeable au budésonide chez les nourrissons.

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose estimée chez le nourrisson était de 0,3% de la dose maternelle quotidienne pour les deux niveaux de posologie, et la concentration plasmatique moyenne chez le nourrisson était estimée à 1/600ème des concentrations maternelles plasmatiques observées, en supposant une biodisponibilité orale totale chez l'enfant. Les concentrations de budésonide dans les échantillons plasmatiques des nourrissons étaient inférieures à la limite de détection.

Si l'on considère les données issues du budésonide inhalé, et le fait que le budésonide présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle de doses thérapeutiques, après administration nasale, inhalée, orale ou rectale, à des doses thérapeutiques de budésonide, il est anticipé une faible exposition chez l'enfant allaité.

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

PULMICORT n'a pas d'effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les essais cliniques, la littérature et l'expérience après commercialisation suggèrent que les effets indésirables suivants peuvent apparaître.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité* immédiate et retardée, telles que : rash cutané, dermatite de contact, urticaire, angioedème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Signes ou symptômes d'effets corticostéroïdes systémiques tels que : inhibition des fonctions surrénaliennes et retard de croissance**
Affections oculaires	Peu fréquent	Cataracte, vision floue (voir rubrique 4.4)
	Indéterminé	Glaucome
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, anxiété
	Rare	Impatience, nervosité, agitation et troubles du comportement (principalement chez les enfants)
	Indéterminé	Troubles du sommeil Hyperactivité psychomotrice Agression
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux Raucité de la voix Irritation de la gorge
	Rare	Bronchospasmes Dysphonie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasme musculaire
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblement

*L'irritation de la peau du visage, comme exemple de réaction d'hypersensibilité, est survenue dans certains cas dans lesquels un masque facial était utilisé lors de la nébulisation. Afin de prévenir une irritation cutanée, le visage devra être lavé à l'eau après l'utilisation du masque facial.

** voir ci-dessous la rubrique « Population pédiatrique ».

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dans les études contrôlées par placebo, la cataracte a aussi été peu fréquemment rapportée.

Dans de rares cas, les médicaments administrés par inhalation peuvent provoquer, par des mécanismes inconnus, un bronchospasme.

Des signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticostéroïdes, y compris une hypofonction corticosurrénale peuvent occasionnellement apparaître au cours de traitements par glucocorticostéroïdes inhalés : ces manifestations sont probablement dépendantes de la dose, la durée du traitement, la prise concomitante et antérieure de glucocorticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Des études cliniques incluant 13119 patients recevant le budésonide inhalé et 7278 patients recevant le placebo ont été groupées. La fréquence de l'anxiété était de 0,52% pour le budésonide inhalé et 0,63% pour le placebo, la fréquence de la dépression était de 0,67% pour le budésonide inhalé et 1,15% pour le placebo.

Population pédiatrique

Compte-tenu du risque de ralentissement de croissance chez les enfants, leur croissance doit être surveillée régulièrement comme indiqué en rubrique 4.4.

Effet sur la croissance

L'asthme aussi bien que les corticostéroïdes inhalés peuvent affecter la croissance. L'effet de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, sur la croissance a été étudié chez 519 enfants (de 8 mois à 9 ans) dans 3 études ouvertes prospectives et randomisées. On n'a constaté aucune différence de croissance chez les enfants traités par PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, et chez ceux qui ont suivi une thérapie conventionnelle; 2 études (n = 239 et 72 respectivement) ont montré des croissances supérieures de 7 et 8 mm après un an de traitement avec PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, par comparaison avec un traitement conventionnel, y compris des glucocorticostéroïdes inhalés (pas de différence statistiquement significative).

Dans une autre étude (n= 208), la croissance pendant un an a été de 8 mm inférieure dans le groupe "PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur," à celle du groupe "thérapie conventionnelle" sans glucocorticostéroïdes inhalés (pas de différence statistiquement significative).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Surdosage aigu : Le budésonide présente une faible toxicité et l'utilisation de doses excessives de PULMICORT en un court laps de temps ne représente généralement pas un problème clinique. Aucune mesure spéciale n'est à prendre en urgence. Le traitement sera poursuivi à la posologie normale.

Surdosage chronique : Aux doses recommandées, on ne connaît pas de toxicité chronique due à l'inhalation de doses élevées pendant de longues périodes de temps. Dans le cas peu probable d'administration de doses massives pendant plusieurs semaines, on pourrait observer des troubles au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénal, des signes d'hypercorticisme (gain de poids, hypertension, hyperglycémie, syndrome de Cushing). Le sevrage devra s'effectuer progressivement jusqu'au retour à une activité corticosurrénale normale. Si les symptômes de sevrage (fatigue, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, nausées, vomissements) sont trop prononcés, il sera parfois nécessaire de l'interrompre et d'envisager un retour temporaire à une posologie plus élevée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, produit pour inhalation, glucocorticoïdes ; code ATC : R03BA02

Le budésonide est un corticostéroïde à puissante activité anti-inflammatoire locale.

- Effet anti-inflammatoire topique

Le mécanisme exact de l'action des glucocorticostéroïdes dans le traitement de l'asthme n'est pas complètement élucidé. Les actions anti-inflammatoires impliquant les cellules - T, les éosinophiles et les mastocytes telles que l'inhibition de la libération du médiateur inflammatoire et l'inhibition de la réponse immune induite par la cytokine jouent probablement un rôle important. La puissance intrinsèque du budésonide mesurée en affinité pour le récepteur glucocorticoïdique est 15 fois supérieure à celle de la prednisolone.

Des études cliniques chez les asthmatiques destinées à comparer le budésonide inhalé et le budésonide per os à des concentrations plasmatiques similaires démontrent une efficacité significativement évidente pour le budésonide inhalé mais pas pour le budésonide oral par comparaison avec un placebo. L'effet thérapeutique de doses conventionnelles de budésonide inhalé peut pleinement s'expliquer par une action directe sur le tractus respiratoire.

Dans des études de provocation chez l'animal et chez les patients, les effets anti-anaphylactiques et anti-inflammatoires du budésonide se sont manifestés par une réduction de l'obstruction bronchique aussi bien dans les réactions allergiques immédiates que dans les réactions de type retardé.

Dans l'asthme allergique, les corticostéroïdes exercent un blocage précoce de la cascade des réactions qui suivent la fixation du complexe IgE-allergène sur les récepteurs des mastocytes, des cellules basophiles et des macrophages pulmonaires. Ce blocage induit une inhibition de la dégranulation cellulaire et une libération des médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes, PAF-acether). Le budésonide prévient l'induction allergique en présence d'un allergène et d'IgE spécifiques. Il réduit l'hyperréactivité aspécifique ainsi que la bronchoconstriction maximale du patient asthmatique.

PULMICORT ne constitue pas un traitement de la crise. Un délai de 7 à 10 jours est nécessaire avant de pouvoir juger les effets.

- Exacerbation de l'asthme

Une inhalation quotidienne ou des inhalations biquotidiennes de budésonide apparaissent nécessaires pour prévenir les exacerbations de l'asthme chez les adultes et chez les enfants.

- Asthme d'effort, réactivité des voies respiratoires

Le budésonide s'est révélé efficace pour la prévention de l'asthme d'effort dans le cadre d'un traitement chronique. Le budésonide diminue la réactivité à l'histamine et à la méthacholine des voies respiratoires chez les patients hyperréactifs.

- Croissance

Des études à long terme montrent que les enfants et adolescents traités par le budésonide inhalé atteignent finalement leur taille adulte prévue. Cependant, une petite réduction initiale de croissance (environ 1 cm) a été observée mais est de nature transitoire. Cela se produit généralement au cours de la première année de traitement.

- Influence sur les concentrations plasmatiques de cortisol

Les études chez les volontaires sains ont montré que PULMICORT, poudre pour inhalation a un effet dose-dépendant sur les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol. Aux doses recommandées, PULMICORT, poudre pour inhalation entraîne significativement moins d'effets sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisonne, comme démontré lors de tests à l'ACTH.

- Population pédiatrique

Clinique – Asthme

L'efficacité clinique de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, a été évaluée dans un grand nombre d'études, et il a été démontré que PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, est efficace à la fois chez les adultes et les enfants lors d'une administration unique ou deux fois par jour pour le traitement prophylactique de l'asthme persistant.

Clinique - Croup

Un certain nombre d'études chez les enfants atteints de croup a comparé PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, au placebo. Des exemples d'études représentatives évaluant l'utilisation de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, pour le traitement d'enfants atteints de croup sont donnés ci-dessous.

Efficacité chez les enfants présentant un croup léger à modéré

Un essai randomisé contrôlé versus placebo, en double aveugle chez 87 enfants (âgés de 7 mois à 9 ans), admis à l'hôpital avec un diagnostic clinique de croup, a été effectué pour déterminer si PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, améliore les scores de symptômes de croup ou raccourcit la durée de séjour à l'hôpital. Une dose initiale de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, (2 mg) ou de placebo a été administrée, soit suivie par PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, 1 mg ou un placebo toutes les 12 heures. PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, a amélioré de façon statistiquement significative le score de croup à 12 et 24 heures et après 2 heures chez les patients avec un score de symptômes de croup initial supérieur à 3. Il y a aussi eu une réduction de 33% de la longueur du séjour.

Efficacité chez les enfants présentant un croup modéré à sévère

Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, randomisée a comparé l'efficacité de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, et le placebo dans le traitement du croup chez 83 nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à 8 ans) admis à l'hôpital pour un croup. Les patients ont reçu soit PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, 2 mg ou un placebo toutes les 12 h pendant un maximum de 36 h ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Le score total des symptômes de croup a été évalué à 0, 2, 6, 12, 24, 36 et 48 heures après la dose initiale. A 2 heures, à la fois le groupe sous PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, et le groupe placebo ont montré une amélioration similaire du score des symptômes de croup, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Après six heures, le score des symptômes de croup dans le groupe PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, a été statistiquement significativement amélioré par rapport au groupe placebo, et cette amélioration par rapport au placebo était tout aussi évidente à 12 et 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Chez les adultes**

- Absorption

Chez les adultes, la biodisponibilité du budésonide après administration de PULMICORT, suspension pour inhalation par nébuliseur, administré par un nébuliseur à jet, est d'environ 15% de la dose nominale et de 40-70 % de la dose délivrée. Seule une fraction mineure de la dose systémique disponible provient de la fraction avalée. La concentration maximale plasmatique apparaît 10 - 30 minutes après le début de la nébulisation, elle est de 4 nmol/l après une dose unique de 2 mg.

- Distribution

Le budésonide a un volume de distribution d'approximativement 3 litres/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90%.

- Biotransformation

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (~90%) avec biotransformation en métabolites pratiquement dénués d'activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticostéroïde des métabolites principaux, 6 β -hydroxybudésonide et 16 α -hydroxyprednisolone, est inférieure à 1% de budésonide. Le budésonide est principalement métabolisé par le CYP3A, une sous-famille du cytochrome P450.

- Elimination

Les métabolites du budésonide sont excrétés principalement via les reins, sous forme inchangée ou après conjugaison. Il n'a pas été détecté de budésonide sous forme inchangée dans les urines. La clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) chez les adultes sains et la demi-vie terminale du budésonide après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures en moyenne.

- Linéarité

Les cinétiques du budésonide sont proportionnelles à la dose aux posologies cliniques appropriées.

- Population pédiatrique

La clairance systémique du budésonide est d'environ 0,5 l/min chez les enfants asthmatiques de 4 à 6 ans. La clairance chez l'enfant exprimée par kg de poids est environ 50% plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain.

Chez des enfants asthmatiques âgés de 4-6 ans, la disponibilité systémique du budésonide après administration de PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur à jet (Pari LC Jet Plus®, compresseur Pari Master®) est évaluée à 6 % de la dose nominale et à 26 % de la dose délivrée. Chez l'enfant, la biodisponibilité équivaut à la moitié de celle observée chez l'adulte sain.

La concentration maximale plasmatique est atteinte environ 20 minutes après le début de la nébulisation, elle est de plus ou moins 2,4 nmol/l pour une dose de 1 mg de budésonide chez les enfants de 4-6 ans. L'exposition (C_{max} et ASC) du budésonide, après une dose de 1 mg administrée par nébulisation à des enfants de 4-6 ans, est comparable à celle observée chez des adultes qui ont reçu la même dose délivrée par le même nébuliseur.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans les tests *in vitro* et *in vivo* conventionnels, le budésonide n'est ni mutagénique ni clastogénique. L'augmentation de la fréquence des gliomes cérébraux, qui a été constatée dans une étude carcinogénétique chez les rats mâles, n'a pu être vérifiée dans 2 études répétées où la fréquence des gliomes était similaire dans le groupe ayant pris une substance active (budésonide, prednisolone, acétonide de triamcinolone) et dans le groupe de contrôle.

Les changements observés au niveau du foie (néoplasmes hépatocellulaires primaires) chez les rats mâles dans l'étude originale de carcinogénicité se sont répétés dans 2 études avec le budésonide et les glucocorticostéroïdes de référence. Ces effets sont très probablement liés à un effet "récepteur" et constituent un effet de classe.

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

Les glucocorticostéroïdes, parmi lesquels le budésonide, montrent des effets tératogènes chez les animaux, comme par exemple des fentes palatines et des anomalies du squelette. Il est improbable que des effets équivalents se produisent chez l'homme à des doses thérapeutiques.

Les tests chez les animaux ont aussi montré que l'exposition prénatale aux glucocorticostéroïdes est associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, d'atrophie du cortex surrénal et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

PULMICORT 0,25 mg/ml (500 µg/dose), suspension pour inhalation par nébuliseur

Edétate de disodium - Chlorure de sodium - Polysorbate 80 - Acide citrique - Citrate de sodium - Eau pour injectables

PULMICORT 0,5 mg/ml (1.000 µg/dose), suspension pour inhalation par nébuliseur

Edétate de disodium - Chlorure de sodium - Polysorbate 80 - Acide citrique - Citrate de sodium - Eau pour injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. Tenir en position verticale, à l'abri de la lumière. Les doses inutilisées doivent être conservées dans l'enveloppe en aluminium. Le contenu d'une dose entamée doit être utilisé dans les 12 heures après son ouverture. Si l'on n'utilise qu'un ml de suspension pour inhalation par nébuliseur, il faut faire remarquer que le volume restant dans le conditionnement n'est plus stérile. Les doses inutilisées dans l'enveloppe en aluminium doivent être utilisées dans les 3 mois après ouverture de l'enveloppe.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements en polyéthylène à usage unique (doses). Chaque dose contient 2 ml de suspension pour inhalation par nébuliseur et porte une ligne de repère qui indique un volume d'un ml lorsque la dose est tenue en position inverse. Emballage de 20 doses (4 enveloppes en aluminium avec chacune 5 doses).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Voir rubrique 6.4.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 boîte 201
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tél. +32 (0)2/370 48 11

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :
PULMICORT 0,25 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : BE 156046
PULMICORT 0,5 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : BE 156037

Luxembourg :
PULMICORT 0,25 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : 2009010118
N° national : 0436121
PULMICORT 0,5 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : 2009010119
N° national : 0162706

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

Date de première autorisation:
PULMICORT 0,25 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : 19/11/1991
PULMICORT 0,5 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur : 19/11/1991

Date de dernier renouvellement : 03/11/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03-2026