ANSM - Mis à jour le : 14/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PULMICORT TURBUHALER 400 microgrammes/dose, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide micronisé..... 400 microgrammes

Pour une dose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement continu anti?inflammatoire de l'asthme persistant *.

*l'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.

A titre indicatif,

- dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe entre :
  - Chez l'adulte : 400 et 800 µg par jour,
  - Chez l'enfant : 200 et 400 µg par jour.

(L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80% des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30%).

(L’asthme persistant modéré se définit par l’existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l’activité et le sommeil, de symptômes d’asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta2 mimétiques inhalés d’action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80% des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30%).

- Dans l’asthme persistant sévère la dose initiale préconisée se situe entre :
    - Chez l’adulte : 800 et 1600 µg par jour,
    - Chez l’enfant : 400 et 800 µg par jour.

(L’asthme persistant sévère se définit par l’existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d’asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d’asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60% des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30%)

*La variabilité du DEP s’évalue sur la journée ($\frac{\text{DEP du soir - DEP du matin}}{\frac{1}{2}\text{ (DEP du soir + DEP du matin)}}$) ou sur une semaine.

Rythme d’administration

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d’asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l’état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l’état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l’asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, chez les patients présentant un asthme léger à modéré la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour. Ainsi, chez l’adulte la dose pourra être diminuée à 200 µg par jour. En cas de déstabilisation de l’asthme, la dose et le nombre de prises devront être ré-augmentées.

Mode d’administration

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s’assure du bon usage de l’appareil distributeur (Turbuhaler) par le patient.

Le fonctionnement du dispositif est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans le récipient est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l’embout buccal.

Il convient de recommander au patient :

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur,
- d'inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes,
- de ne jamais souffler dans le Turbuhaler,
- de se rincer la bouche à l'eau après les inhalations afin de diminuer le risque de candidose oro-pharyngée.

Il convient d’informer le patient sur le fait que la quantité de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible, l’administration ou le goût du médicament ne sont le plus souvent pas perçus.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prévenir le patient que ce médicament n’est pas destiné à juguler une crise d’asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l’asthme ne se feront sentir qu’au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si en dépit d’un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, prévoir le recours à un bronchodilatateur bêta2 mimétique par voie inhalée d’action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d’en informer le patient et de lui préciser qu’une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n’est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta2 mimétiques d’action rapide et de courte durée par voie inhalée, est à craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s’abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d’une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d’une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l’amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l’arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparait habituellement pendant la 1ère année de traitement. Des études à long terme en pratique clinique suggèrent que les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent en moyenne leur taille adulte prédite. Toutefois, dans une étude clinique à long terme menée en double aveugle, dans laquelle la dose administrée de budésonide inhalé n’était généralement pas ajustée à la dose minimale efficace, les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé ont atteint une taille adulte en moyenne de 1,2 cm de moins que ceux randomisés sous placebo.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d’une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L’avis d’un spécialiste pneumopédiatre peut être requis.

En cas d’infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l’asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d’asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu’au cours d’une corticothérapie orale. Les effets systémiques

possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet à des doses plus élevées.

Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée au long cours aux posologies maximales recommandées, peuvent développer une insuffisance surrénalienne. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situation de stress sévère. Les signes d'une insuffisance surrénale aigue peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. Une corticothérapie de supplémentation devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entrainer la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.

Des troubles visuels peuvent apparaitre 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 choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

En cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.

La corticothérapie inhalée peut entrainer une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (voir également rubrique 4.2).

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme peut survenir se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Pulmicort devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives

thérapeutiques.

En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des corticoïdes est réduite et en conséquence expose les patients à des concentrations systémiques plus élevées et une augmentation du risque d'effets systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Associations à prendre en compte

+ Ritonavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole

Augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (voir rubrique 5.2.).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme.

Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques.

Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse.

Le budésonide pourra être administré pendant la grossesse si le bénéfice attendu chez la mère l'emporte sur les risques encourus par le fœtus.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, une étude de pharmacocinétique a montré qu'après administration de budésonide inhalé aux doses de 200 ou 400 µg deux fois par jour, l'exposition systémique au budésonide chez les enfants allaités était négligeable. A doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité. Le budésonide peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

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

PULMICORT TURBUHALER 400 microgrammes/dose, poudre pour inhalation n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (> 1/100 et 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 et 1/100), rares (≥ 1/10 000 et 1/1 000), très rares (1/10 000) et indéterminé (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Classe organe	**Fréquence**	**Evènement indésirable**
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que : rash cutané, dermatite de contact, urticaire, angioedème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	Rare	Inhibition des fonctions surrénaliennes, Retard de croissance*
Troubles oculaires	Peu fréquent	Cataracte
	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
	Inconnue	Glaucome
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, dépression
	Rare	Impatiences, nervosité, Troubles du comportement (principalement chez les enfants) Troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité
Troubles du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux, raucité de la voix, irritation pharyngée
	Rare	Bronchospasme
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Rare	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Contractures musculaires

*** Population pédiatrique**

Compte-tenu du risque de ralentissement de croissance dans la population pédiatrique, la croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (voir rubrique 4.4.)

Effets systémiques

Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés, Voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Un surdosage aigu en budésonide même à doses excessives ne devrait pas avoir d'impact clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOIDE, ANTI-ASTHMATIQUE, Code ATC : R03BA02 (R : Système respiratoire)

Mécanisme d'action

Le budésonide est un glucocorticoïde. En inhalation, il exerce une action anti?inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 µg/24 heures.

Les études chez les volontaires sains avec Pulmicort Turbuhaler ont montré un effet dose-dépendant sur les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol. Aux doses recommandées, après un test à l'ACTH, Pulmicort Turbuhaler entraine significativement moins d'effets sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisolone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale de budésonide est obtenue 30 minutes après l'inhalation de Pulmicort Turbuhaler (4.0 nmol/L après administration de 800 ?g). La concentration plasmatique maximale et le profil de l'aire sous la courbe en fonction du temps augmentent proportionnellement avec la dose, mais sont légèrement plus importantes (20-30%) après administration de doses répétées (3 semaines de traitement) qu'après une dose unique. La déposition pulmonaire chez les sujets sains a été estimée à 34% ± 10% de la dose nominale (moyenne arithmétique ± déviation standard) ; 22% sont retenus au niveau de l'embout buccal et le reste (approximativement 45% de la dose nominale) est dégluti.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution de 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 transformation en métabolites pratiquement dénués d'activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites principaux, 6?-hydroxybudésonide et 16?-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1%. Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrone P450 3A.

Élimination

Les métabolites du budésonide sont excrétés dans les urines, en partie sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée.

La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 L/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique du budésonide est linéaire aux doses thérapeutiques préconisées.

Population pédiatrique

La clairance plasmatique du budésonide est d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques. Elle 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.

Après administration d'une dose unique de 800 µg de Pulmicort Turbuhaler chez des enfants asthmatiques, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 13,8 minutes après inhalation, puis décroissent rapidement ; l'aire sous la courbe (ASC) est de 10,3 nmol h/L. La valeur de l'ASC est généralement comparable à celle observée chez l'adulte pour les mêmes doses, mais la concentration maximale est légèrement supérieure chez les enfants.

Le dépôt pulmonaire chez les enfants (31% de la dose nominale) est comparable à celle mesurée chez les adultes sains (34% de la dose nominale).

Interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 :

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient augmentées que d'un facteur 3, traduisant une interaction pharmacocinétique moindre lorsque les produits sont administrés à distance. Des données limitées avec le budésonide administré à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide (en moyenne d'un facteur 4) lors de l'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (en une dose unique de 1000 µg).

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformation squelettique). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver l'inhalateur avec le capuchon bien vissé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif inhalateur (PE) avec embout buccal (PE/Polypropylène).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
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
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

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

- 337 478-7 : 100 doses en dispositif inhalateur (PE) avec embout buccal.
- 333 276-0 : 200 doses en dispositif inhalateur (PE) avec embout buccal.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I