

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budesonide EG 0,25 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur
Chaque ampoule de 2 ml contient 0,5 mg de budésonide.

Budesonide EG 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur
Chaque ampoule de 2 ml contient 1 mg de budésonide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation par nébuliseur.
Suspension blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Budesonide EG est utilisé dans le traitement de maladies pulmonaires nécessitant l'application de corticostéroïdes, telles que

- asthme, lorsque l'utilisation d'inhalateurs pressurisés ou contenant une poudre sèche n'est pas appropriée.
- exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), comme alternative aux corticostéroïdes oraux.
- faux croup (laryngite sous-glottique) très grave durant une hospitalisation.

Budesonide EG n'est PAS indiqué dans le soulagement des crises asthmatiques aiguës ou de l'état de mal asthmatique et de l'apnée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

Le dosage de Budesonide EG doit être ajusté en fonction des besoins individuels du patient. La dose doit être réduite à la dose minimale nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme. La dose journalière doit être divisée en deux administrations par jour (une le matin et une le soir). En cas d'efficacité inadéquate, la dose journalière peut être divisée en 3 ou 4 doses simples.

Lorsqu'une augmentation de l'effet thérapeutique est souhaitée, en particulier chez les patients ne présentant pas trop d'accumulation de mucus dans les voies respiratoires, une augmentation de la dose de Budesonide EG est recommandée, plutôt qu'un traitement combiné par corticostéroïdes oraux, en raison du risque moins élevé d'effets systémiques.

Initiation du traitement

Lorsque le traitement commence durant des périodes d'asthme sévère et de réduction ou d'arrêt de l'utilisation de glucocorticostéroïdes oraux, la posologie initiale de budésonide est indiquée dans le tableau en dessous.

Traitement d'entretien

La dose d'entretien doit être adaptée aux besoins individuels et doit être la dose la plus faible possible pour garder le patient sans symptômes. Budésonide EG est destiné au traitement à long terme de l'asthme.

Dose maximale par jour

La dose maximale par jour (2 mg de budésonide) pour les nourrissons à partir de 6 mois et les enfants âgés de moins de 12 ans ne peut être considérée que chez les enfants souffrant d'un asthme sévère et ce pendant des périodes limitées.

La dose recommandée est:

Tableau 1

	Dose initiale	Dose d'entretien	Dose maximale par jour
Nourrissons (âgés de 6 mois à 23 mois) et Enfants (âgés de 2 ans à 11 ans)	0,5 - 1 mg de budésonide deux fois par jour	0,25 - 0,5 mg de budésonide deux fois par jour	2 mg de budésonide
Adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) et Adultes	1 - 2 mg de budésonide deux fois par jour	0,5 - 1 mg de budésonide deux fois par jour	4 mg de budésonide

Tableau 2 Rapport volume/dose de Budésonide EG

Volume de Budésonide EG 0,25 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur	Dose en mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Volume de Budésonide EG 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur	Dose en mg
2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

Patients sous traitement d'entretien par glucocorticostéroïdes oraux

Budésonide EG peut permettre de remplacer ou de réduire significativement la posologie des glucocorticostéroïdes oraux tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Lors du transfert des stéroïdes oraux à Budésonide EG, le patient devra être dans une phase relativement stable. Une forte dose de Budésonide EG 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 (par, 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 Budésonide EG. Pour plus d'informations sur l'arrêt des corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.

Faux croup

Chez les nourrissons et les enfants atteints de faux croup, la dose habituelle est de 2 mg de budésonide. Cette dose est administrée en dose unique ou en deux doses de 1 mg séparées de 30 minutes. La dose peut être répétée toutes les 12 heures durant maximum 36 heures ou jusqu'à amélioration clinique.

BPCO

Les patients souffrant d'exacerbations de BPCO doivent être traités avec des doses journalières de 1-2 mg de budésonide. Le traitement doit être réparti sur 2 administrations uniques à 12 heures d'intervalle jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration clinique.

Pour les doses non réalisables/praticables avec ce dosage, il existe d'autres dosages de ce médicament.

Mode d'administration

Voie inhalée

Instruction pour l'utilisation correcte de Budesonide EG

Un système d'inhalation comprenant un nébuliseur avec compresseur est nécessaire pour inhaler la suspension pour inhalation par nébuliseur de Budesonide EG. Budesonide EG doit être administré à l'aide du nébuliseur à jet (PARI LC PLUS) et du compresseur (PARI Boy SX), le nébuliseur étant équipé d'un embout buccal ou d'un masque facial adapté (masque PARI Baby avec coude PARI Baby). Le nébuliseur doit être connecté à un compresseur d'air ayant un débit d'air de 6 à 8 l/min, et le volume de remplissage doit être de 2 à 6 ml. La durée de nébulisation et la dose délivrée dépendent du rythme respiratoire et du volume de remplissage.

Aucune information n'est disponible sur l'inhalation pulmonaire et les débits de dépôt avec des systèmes de nébulisation n'ayant pas fait l'objet d'une étude dans le cadre du programme de développement; l'utilisation d'un autre système de nébulisation non testé peut modifier le dépôt pulmonaire de la substance active, ce qui à son tour peut altérer l'efficacité et la sécurité du produit et ainsi rendre nécessaire une adaptation posologique.

Détacher l'ampoule du film thermosoudé, agiter vigoureusement pendant 30 secondes et ouvrir en tordant l'onglet à ailettes. Presser délicatement l'ampoule pour en verser le contenu dans la cuve du nébuliseur. Jeter l'ampoule vide et refermer la cuve du nébuliseur.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Toute suspension non utilisée doit être jetée immédiatement.

Le patient doit recevoir des instructions concernant l'utilisation correcte de Budesonide EG. Les enfants peuvent seulement utiliser Budesonide EG sous la surveillance d'un adulte.

Il est important d'informer le patient

- qu'il doit attentivement lire les instructions d'utilisation du système de nébulisation, qui se trouvent dans l'emballage de chaque nébuliseur.
- que les nébuliseurs ultrasoniques ne conviennent pas pour l'administration de Budesonide EG et qu'ils ne doivent donc pas être utilisés.
- Afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée, le patient doit se rincer la bouche à l'eau après l'inhalation et utiliser le nébuliseur avant les repas, si possible.
- de se laver la peau faciale à l'eau après avoir utilisé le masque facial afin d'éviter une irritation de la peau du visage.
- de bien nettoyer et entretenir le nébuliseur conformément aux instructions du fabricant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La budésonide n'est pas destinée à un soulagement rapide des crises d'asthme aiguës pour lesquelles il faut utiliser une inhalation de bronchodilatateurs à courte durée d'action.

Il est nécessaire d'être particulièrement prudent chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et chez les patients atteints d'infections virales ou fongiques des voies respiratoires.

Patients ne dépendant pas des stéroïdes: L'effet thérapeutique est généralement atteint dans les 10 jours. Une thérapie additionnelle par corticostéroïdes oraux de courte durée (environ 2 semaines) peut être donnée au départ chez les patients présentant une accumulation excessive de mucus dans les bronches. Après le traitement du médicament oral, le traitement par Budesonide EG seul devrait être suffisant.

Patients dépendant des stéroïdes: Lors du transfert des corticostéroïdes oraux au traitement par Budesonide EG, le patient devra être dans une phase relativement stable. Budesonide EG 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 (par, 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 corticostéroïde oral par Budesonide EG. Pendant le transfert des patients d'un traitement oral à un traitement par Budesonide EG, une action généralement plus faible au niveau systémique des corticostéroïdes sera remarquée, ce qui peut conduire à la survenue de symptômes allergiques ou arthritiques tels que rhinite, eczéma et douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique devra être instauré pour ces conditions. On suspectera une insuffisance générale en glucocorticostéroïdes si, dans de rares cas, apparaissent des symptômes tels que fatigue, maux de tête, nausées et vomissement. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose des glucocorticostéroïdes oraux est parfois nécessaire.

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate de la respiration sifflante à la suite de l'administration. Si ceci survient, le traitement par budésonide inhalé doit être arrêté immédiatement, le patient doit subir un examen clinique et une alternative thérapeutique doit être instaurée, si nécessaire.

Les patients ayant nécessité une thérapie d'urgence par des doses élevées de corticostéroïdes ou un traitement prolongé à la dose maximale recommandée de corticostéroïdes inhalés peuvent également présenter un risque d'altération de la fonction surrénale. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénale lorsqu'ils sont exposés à un stress intense. Il convient d'envisager un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie élective.

Des effets systémiques peuvent survenir avec tout corticostéroïde inhalé, en particulier à des doses élevées prescrites pendant de longues périodes. Ces effets se produiront beaucoup moins avec un traitement d'inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques possibles incluent le syndrome de Cushing, les symptômes cushingoïdes, l'inhibition de la fonction surrénalienne, le retard de croissance chez les enfants et adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, le cataracte, le glaucome et plus rarement divers effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez les enfants). Il est dès lors important que la dose de corticostéroïdes inhalés soit diminuée progressivement jusqu'à ce que l'on obtienne la dose efficace la plus faible permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

Une diminution de la fonction hépatique altère l'élimination des corticostéroïdes et entraîne un ralentissement du taux d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Il faut tenir compte de la survenue possible d'effets indésirables systémiques.

La clairance plasmatique après une dose intraveineuse de budésonide était toutefois comparable chez les patients cirrhotiques et les sujets sains. Après ingestion orale, la disponibilité systémique du budésonide avait augmenté suite à une fonction hépatique compromise causée par la diminution du métabolisme de premier passage. La signification clinique pour le traitement par Budesonide EG n'en est pas connue, étant donné l'absence de données pour le budésonide inhalé, mais on pourrait

s'attendre à des augmentations des concentrations plasmatiques et donc à un risque accru d'effets indésirables systémiques.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes. Cette association doit être évitée, sauf si le bénéfice dépasse le risque accru d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes, dans quel cas les patients doivent être surveillés. S'il n'est pas possible d'éviter cette association, l'intervalle entre les traitements sera le plus long possible. Une réduction de la dose de budésonide doit également être prise en considération (voir rubrique 4.5).

Une candidose orale peut survenir au cours du traitement par corticostéroïdes inhalés. Cette infection peut nécessiter un traitement antifongique approprié et un arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire chez certains patients (voir aussi rubrique 4.2).

Pneumonie chez les patients présentant une 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 des corticostéroïdes inhalés. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de stéroïde 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.

Les médecins doivent rester vigilants au développement possible d'une pneumonie chez les patients présentant une BPCO, les symptômes cliniques de telles infections pouvant s'apparenter aux manifestations d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'une BPCO sévère sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie chez les patients présentant une BPCO.

Troubles visuels

Une perturbation visuelle peut être signalée lors de l'utilisation systémique et topique de corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, il faut considérer de référer le patient à un ophtalmologue pour l'évaluation des causes possibles, y compris la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que chorioretinopathie séreuse centrale (CSCR) qui ont été signalées après une utilisation systémique et topique de corticostéroïdes.

Population pédiatrique

Influence sur la croissance

Il est recommandé de régulièrement contrôler la taille des enfants qui reçoivent un traitement de longue durée avec des corticostéroïdes inhalés. Si un retard de croissance est constaté, le traitement devra être réévalué afin de réduire la dose de corticostéroïdes inhalés, si possible, jusqu'à la dose la plus faible à laquelle l'asthme est contrôlé de manière efficace. Les bénéfices du traitement par corticostéroïdes et les risques possibles de suppression de la croissance doivent être soigneusement pesés. De plus, il faudra référer le patient à un spécialiste des voies respiratoires en pédiatrie.

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

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme, tels que le kétoconazole et l'itraconazole, la troléandomycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les produits contenant du cobicistat peuvent donc augmenter l'exposition systémique au budésonide (voir rubrique 4.4 et 5.2). En l'absence de données supportant une recommandation posologique, cette association doit être évitée. Si cela s'avère impossible, la période entre les

traitements devra être le plus long possible et une réduction de la dose de budésonide pourrait également être envisagée.

Des données limitées concernant cette interaction pour des doses élevées de budésonide inhalé indiquent qu'une augmentation marquée des taux plasmatiques (élévation d'en moyenne quatre fois) peut survenir en cas d'administration concomitante de budésonide inhalé (dose unique de 1000 µg) et d'itraconazole à une dose de 200 mg une fois par jour.

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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données sur environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent aucun risque tératogénique associé à l'utilisation de budésonide inhalé. Dans des études effectuées chez l'animal, il a été démontré que les glucocorticostéroïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Ceci n'est probablement pas pertinent pour l'être humain aux doses recommandées.

Des études effectuées chez l'animal ont également identifié le rôle joué par un excès de glucocorticoïdes en période prénatale dans la survenue d'un risque accru de retard de croissance intra-utérine, de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, du renouvellement du neurotransmetteur et du comportement à des expositions inférieures à l'intervalle des doses tératogènes.

Avant que le budésonide ne puisse être administré pendant la grossesse, les bénéfices pour la mère doivent être évalués par rapport aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de budésonide, on ne s'attend à aucun effet chez le nourrisson. Le budésonide peut être utilisé pendant l'allaitement.

Chez des femmes allaitantes asthmatiques, le traitement d'entretien par du budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes, deux fois par jour) induit une exposition systémique négligeable au budésonide chez les nourrissons allaités.

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose quotidienne estimée chez le nourrisson était de 0,3 % de la dose maternelle quotidienne pour tous les 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 toutes 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 et rectale, il est anticipé une faible exposition chez l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du budésonide sur la fertilité humaine. La fertilité n'était pas altérée après un traitement par budésonide dans des études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Budesonide EG n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du Tableau 3 sont énumérés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les réactions les plus fréquentes. Les définitions suivantes sont d'application pour l'incidence des effets indésirables: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La probabilité de la survenue d'effets indésirables peut être associée à l'âge, la fonction rénale et la condition du patient.

Tableau 3 Effets indésirables

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, dermatite de contact, urticaire, angio-œdème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Signes et symptômes d'effets corticostéroïdes systémiques, incluant une suppression surrénalienne et un retard de croissance**
Affections psychiatriques	Rare	Hyperactivité psychomotrice Agressivité Modifications du comportement Agitation Nervosité (principalement chez les enfants)
	Peu fréquent	Anxiété Dépression
	Fréquence indéterminée	Troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements***
Affections oculaires	Peu fréquent	Cataracte Vision floue (voir aussi rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Glaucome
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux Raucité de la voix**** Irritation de la gorge

	Rare	Bronchospasme Dysphonie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Rare	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasmes musculaires Ostéoporose (en cas d'utilisation de longue durée)

* voir « Description d'effets indésirables sélectionnés; irritation cutanée du visage » en dessous

** voir « Population pédiatrique », en dessous

*** basés sur la fréquence rapportée dans les essais cliniques

**** rare chez les enfants

Occasionnellement des signes ou symptômes d'effets indésirables systémiques liés aux glucocorticostéroïdes peuvent survenir avec les glucocostéroïdes inhalés, dépendants de la dose, de la durée de l'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure à un corticostéroïde et de la sensibilité individuelle du patient (voir rubrique 4.4).

Description d'effets indésirables sélectionnés

La candidose oropharyngée est causée par le dépôt de médicament. Le risque de présenter cette infection peut être minimisé en conseillant au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque inhalation et d'utiliser le nébuliseur avant les repas.

Comme c'est le cas avec toute autre thérapie par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation d'un nébuliseur avec masque facial, une réaction d'hypersensibilité se manifestant par une irritation de la peau du visage, est survenue dans certains cas. Pour prévenir toute irritation, laver la peau du visage à l'eau après l'utilisation du masque facial.

Au cours d'études contrôlées par placebo, une cataracte a également été peu fréquemment rapportée dans le groupe placebo.

Les essais cliniques, réalisés auprès de 13 119 patients recevant du budésonide inhalé et 7 278 patients sous placebo, ont été mis en commun. La fréquence des cas d'anxiété était de 0,52 % chez les patients recevant du budésonide inhalé et de 0,63 % chez les patients sous placebo; la fréquence de la dépression était de 0,67 % chez les patients traités par budésonide inhalé et de 1,15 % chez les patients sous placebo.

Il existe un risque accru de pneumonie chez les patients ayant une BPCO récemment diagnostiquée et débutant le traitement par corticostéroïdes inhalés. Néanmoins, une évaluation pondérée de 8 études cliniques mises en commun, incluant 4 643 patients atteints de BPCO traités par budésonide et 3 643 patients randomisés pour recevoir des traitements n'étant pas à base de CSI, n'a révélé aucun risque accru de pneumonie. De ces 8 études, les résultats issus des 7 premières études ont été publiés en tant que méta-analyse.

Population pédiatrique

En raison du risque de retard de croissance dans la population pédiatrique, leur croissance doit être surveillée de la manière décrite à la 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé, Division vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES

Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

Un surdosage aigu de budésonide, même en cas d'utilisation de doses excessives, ne devrait induire aucun problème clinique. Aucune toxicité aiguë avec le budésonide n'est connue. En cas d'utilisation de courte durée de doses trop élevées, une suppression de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal peut survenir. En cas d'utilisation chronique de doses trop élevées, une atrophie du cortex surrénal peut survenir. Les signes des effets de glucocorticostéroïdes peuvent être détectés. L'adaptation de stress peut être compromise.

Traitement du surdosage

En cas de surdosage aigu, il n'est pas nécessaire d'instaurer un traitement d'urgence spécifique. Si le traitement d'inhalation avec Budesonide EG est poursuivi à la dose recommandée, la fonction normale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal devrait être atteinte dans les 1 – 2 jours.

Dans des situations de stress, une « protection corticostéroïde », p. ex. l'administration d'une dose élevée d'hydrocortisone peut être nécessaire.

En cas d'atrophie du cortex surrénal le patient doit être traité en tant que dépendant des stéroïdes et il faudra administrer la dose d'entretien d'un corticostéroïde systémique.

Budesonide EG contient 0,1 mg/ml d'édétate disodique, dont il a été démontré qu'il entraîne une bronchoconstriction à des concentrations supérieures à 1,2 mg/ml.

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.

Mécanisme d'action

Le budésonide est un glucocorticostéroïde doté d'un puissant effet corticostéroïde local. Il exerce une activité anti-inflammatoire, antiallergique, anti-exsudative et anti-œdémateuse et présente une incidence et une sévérité des effets indésirables inférieures à celles observées avec les corticostéroïdes oraux. Grâce à ces caractéristiques, les effets pulmonaires suivants peuvent être atteints:

1. Inhibition de la formation, rétention et libération de médiateurs à partir des mastocytes, des basophiles et des macrophages.
2. Réduction de l'hyperréactivité bronchique en réponse aux stimuli exogènes.
3. Réduction de l'activité cholinergique, entraînant ainsi une diminution de la sécrétion bronchique.
4. Diminution de la perméabilité des membranes épithéliales et endothéliales.
5. Réduction des symptômes inflammatoires (œdème, infiltration cellulaire).
6. Augmentation de l'efficacité des bêta-2-sympathomimétiques (effet permissif).

L'induction de protéines spécifiques, telle que la macrocortine, a été évoqué comme un mécanisme d'action spécifique du budésonide. La biosynthèse de ces protéines nécessite un certain temps, ce qui pourrait être à l'origine d'une apparition retardée de l'efficacité maximale du budésonide.

La macrocortine agit sur le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant la phospholipase A2 et bloque la synthèse de médiateurs de l'inflammation tels que les leucotriènes.

En général, même pour une utilisation à long terme, compte tenu du métabolisme hépatique rapide du budésonide, il n'est pas attendu d'effet adverse systémique significatif avec le budésonide qui serait involontairement ingéré ou perfusé.

Une atrophie des muqueuses bronchiques n'a pas été observée après un traitement de longue durée.

Effet anti-inflammatoire local

Le mécanisme d'action exact des glucocorticostéroïdes dans le traitement de l'asthme n'est pas totalement élucidé. Les effets anti-inflammatoires, tels que l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires et l'inhibition de la réponse immunitaire induite par les cytokines, sont probablement importants.

Une étude clinique ayant comparé chez des patients asthmatiques le budésonide par voie inhalée et par voie orale administrés à des doses déterminées par calcul pour obtenir une biodisponibilité systémique similaire, a démontré une efficacité du budésonide administré par voie inhalée statistiquement significative par rapport au placebo, mais celle du budésonide administré par voie orale ne l'était pas. L'effet thérapeutique de doses préconisées de budésonide inhalé peut principalement s'expliquer par son action directe au niveau des voies respiratoires.

Dans une étude avec test de provocation bronchique, un traitement préalable par du budésonide pendant quatre semaines a entraîné une diminution de la bronchoconstriction induite immédiate et retardée chez des sujets asthmatiques

Apparition de l'effet

Après l'administration d'une dose unique de budésonide inhalé à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche, une amélioration de la fonction pulmonaire a été obtenue en quelques heures. Après une utilisation thérapeutique de budésonide inhalé à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche, une amélioration de la fonction pulmonaire a été obtenue dans les 2 jours suivant l'initiation du traitement bien que le bénéfice maximal puisse ne pas être perçu avant 4 semaines.

Réactivité bronchique

Il a également été montré que le budésonide diminue la réactivité bronchique en réponse à l'histamine et à la méthacholine chez les patients hyperréactifs.

Asthme induit par l'exercice physique

En traitement chronique, le budésonide inhalé a montré une efficacité dans la prévention de l'asthme induit par l'effort. Le budésonide réduit la réactivité bronchique en réponse à l'histamine et à la méthacholine chez les patients hyperréactifs.

Croissance

Dans des études de courte durée une réduction limitée et généralement transitoire en croissance a été observée, qui d'habitude survient dans la première année du traitement. Des études observationnelles au long cours suggèrent que les enfants et adolescents traités par des corticostéroïdes inhalés atteignent généralement leur taille adulte attendue. Dans une étude, la taille des enfants qui avaient été traités avec des doses élevées de budésonide inhalé à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche (400 microgrammes par jour) durant une période allant jusqu'à 6 ans sans réduction progressive vers la dose efficace la plus faible, était cependant en moyenne 1,2 cm plus courte à l'âge d'adulte que la taille des enfants qui avaient été traités par placebo durant la même période. Voir rubrique 4.4 sur la réduction progressive vers la dose efficace la plus faible et la surveillance de la croissance chez les enfants.

Influence sur les concentrations plasmatiques de cortisol

Des études effectuées chez des volontaires sains utilisant un inhalateur de poudre sèche de budésonide ont mis en évidence un effet dose-dépendant sur le cortisol plasmatique et urinaire. Les tests à l'ACTH ont montré qu'aux doses recommandées, le budésonide a un effet significativement plus faible sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisone.

Population pédiatrique

Clinique - asthme

L'efficacité du budésonide a été évaluée dans un grand nombre d'études, et il a été montré que le budésonide est efficace chez les adultes et les enfants en une ou deux prises par jour en traitement prophylactique de l'asthme persistant. Quelques exemples d'études représentatives sont donnés ci-dessous.

Clinique - croup

Un certain nombre d'études effectuées chez les enfants atteints de croup ont comparé le budésonide au placebo. Des exemples d'études représentatives évaluant l'utilisation de budésonide dans le traitement d'enfants atteints de croup sont donnés ci-dessous.

Efficacité chez les enfants atteints de croup léger à modéré

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, ayant inclus 87 enfants (âgés de 7 mois à 9 ans) admis à l'hôpital avec un diagnostic clinique de croup, a été mené afin de déterminer si le budésonide améliore les scores symptomatiques du croup ou raccourcit la durée du séjour hospitalier. Une dose initiale de budésonide (2 mg) ou de placebo a été administrée et suivie soit de 1 mg de budésonide soit de placebo toutes les 12 heures. Le budésonide a permis une amélioration statistiquement significative du score de croup à 12 et 24 heures et à 2 heures chez les patients présentant un score initial de symptôme de croup supérieur à 3. Une réduction de 33 % du séjour hospitalier a aussi été constatée.

Efficacité chez les enfants atteints de croup modéré à sévère

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a comparé l'efficacité du budésonide et celle du 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 2 mg de budésonide soit le placebo toutes les 12 heures pour une durée maximale de 36 h ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Le score symptomatique total du croup a été évalué à 0, 2, 6, 12, 24, 36 et 48 heures après l'administration de la dose initiale. À 2 heures, les groupes budésonide et placebo ont tous deux montré une amélioration similaire du score symptomatique du croup, sans aucune différence statistiquement significative entre les groupes. Après 6 heures, l'amélioration du score symptomatique du croup était statistiquement significativement plus importante dans le groupe budésonide que dans le groupe placebo, et cette différence par rapport au placebo persistait à 12 et 24 heures.

Caractéristiques de l'aérosol

Tableau 4 Caractéristiques de l'aérosol délivré par Budesonide EG nébulisé avec PARI LC PLUS ¹

Paramètre de performance	Budesonide EG 0,25 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur		Budesonide EG 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur
	nourrisson	enfant	adulte
Quantité totale de médicament administré [$\mu\text{g}\pm\text{ET}$]	44,2 \pm 0,3	81,0 \pm 0,5	267,8 \pm 2,5
Vitesse d'administration du médicament [$\mu\text{g}/\text{min}\pm\text{ET}$]	6,5 \pm 0,1	12,0 \pm 0,1	39,8 \pm 0,3
Masse des particules fines <5 μm [$\text{mg}\pm\text{ET}$] ₂	83,0 \pm 0,6		166,7 \pm 0,4

¹ relié au compresseur PARI Boy SX

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'adulte, la disponibilité systémique du budésonide après l'administration de la suspension de budésonide pour inhalation par un nébuliseur à jet est d'environ 15 % de la dose nominale et de 40 % à 70 % de la dose délivrée au patient. Une petite fraction du médicament disponible au niveau systémique provient du médicament avalé. Après administration d'une dose unique de 2 mg, la concentration plasmatique maximale est d'environ 4 nmol/l atteinte dans les 10 à 30 minutes après le début de la nébulisation.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85 - 90 %.

Biotransformation

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique ($\approx 90\%$) avec biotransformation en métabolites de faible activité glucocorticostéroïde. L'activité glucocorticostéroïde des principaux métabolites, 6- β -hydroxybudésonide et 16- α -hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4, une sous-famille du cytochrome P450.

Élimination

Les métabolites de budésonide sont excrétés tels quels ou sous forme conjuguée, principalement par voie rénale. Le budésonide sous sa forme inchangée n'a pas été détecté dans l'urine. La clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) chez les adultes sains, et la demi-vie d'élimination terminale du budésonide après des administrations intraveineuses est en moyenne de 2 à 3 heures, ce qui explique les faibles effets indésirables systémiques.

Linéarité

Aux doses cliniquement pertinentes, la cinétique du budésonide est proportionnelle à la dose.

Au cours d'une étude, 100 mg de kétoconazole pris deux fois par jour ont augmenté de 7,8 fois en moyenne les taux plasmatiques du budésonide oral administré de manière concomitante (dose unique de 10 mg). Il n'y a pas d'informations concernant cette interaction avec le budésonide inhalé, mais des augmentations significatives des taux plasmatiques sont attendues.

Population pédiatrique

Le budésonide a une clairance systémique d'environ 0,5 l/min chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans. Par kilo de poids corporel, la clairance est environ 50 % plus élevée chez les enfants que chez les adultes. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est d'environ 2,3 heures chez les enfants asthmatiques. Elle est pratiquement la même que chez les adultes sains. Chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans, la disponibilité systémique du budésonide après l'administration de la suspension de budésonide pour inhalation par un nébuliseur à jet est d'environ 6 % de la dose nominale et 26 % de la dose délivrée au patient. La disponibilité systémique chez les enfants correspond à environ la moitié de celle observée chez les adultes sains.

Le pic de concentration plasmatique, survenant environ 20 minutes après le début de la nébulisation, est d'environ 2,4 nmol/l chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans après une dose de 1 mg. L'exposition (C_{\max} et ASC) du budésonide après l'administration d'une dose unique de 1 mg par nébulisation chez les enfants âgés de 4 à 6 ans est comparable à celle observée chez les adultes en bonne santé qui reçoivent la même dose délivrée par le même système de nébulisation.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études avec le budésonide effectuées chez l'animal concernait des effets associés à une activité pharmacologique exagérée.

Le budésonide ne s'est pas révélé mutagène dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*.

Le budésonide n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats. Au cours d'études de reproduction effectuées chez l'animal, des malformations (telles que fente palatine et malformations squelettiques) ont été observées avec les corticostéroïdes tels que budésonide. Cependant, les résultats de ces études animales ne semblent pas être pertinents pour les humains exposés aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Acide citrique
Citrates de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Budésonide EG 0,25 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur : 36 mois
Budésonide EG 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur : 36 mois

Durée de conservation après ouverture du sachet en aluminium: 3 mois.

Durée de conservation après dilution du médicament: Le mélange doit être utilisé dans les 30 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml de suspension pour inhalation par nébuliseur en ampoule (PEBD). Plaquettes de 5 ampoules conditionnées en sachet protecteur scellé (PET/Aluminium/PE).

Une boîte contient 4, 8 ou 12 sachets en papier aluminium scellés.

Présentations:

- 20, 40 ou 60 ampoules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Budésonide EG peut être mélangé avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Pour la durée de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

Budesonide EG 0,25 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur: BE532515

Budesonide EG 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur: BE532524

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

Date de première autorisation: 24 Juillet 2018.

Date de dernier renouvellement : 19 Mai 2023

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2023.

Date de mise à jour du texte: 05/2023.