

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Budesonide Teva 0,125mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur
Budesonide Teva 0,25mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur
Budesonide Teva 0,50mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budesonide Teva 0,125mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur :
Chaque ampoule de 2 ml de suspension contient 0,25 mg de budésonide.

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

Budesonide Teva 0,50mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur :
Chaque ampoule de 2 ml de suspension 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, dans une ampoule de dose unitaire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de six mois.

Asthme

Traitement de l'asthme bronchique persistant chez les patients où l'utilisation d'un aérosol doseur pressurisé ou d'une formulation à poudre sèche s'est avérée insatisfaisante ou inadéquate.

Pseudo-croup

Pseudo-croup très grave (laryngite sous-glottique), pour lequel une hospitalisation est indiquée.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), comme alternative aux corticoïdes systémiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Général

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur est nébulisée à l'aide d'un nébuliseur adapté (nébuliseur à jet avec embout buccal et masque facial). La quantité de budésonide qui atteint le patient lorsqu'elle est administrée via un nébuliseur varie et dépend des facteurs suivants, entre autres :

- temps de nébulisation ;
- le volume utilisé ;
- les propriétés du nébuliseur ;
- le rapport du volume inspiratoire et expiratoire du patient et de l'espace mort ;
- l'utilisation d'un masque facial ou d'un embout buccal.

Asthme

La dose doit s'administrer deux fois par jour. L'administration uni-quotidienne peut être envisagée dans les cas d'asthme stable léger à modéré.

Posologie initiale

La dose initiale doit être adaptée à la sévérité de la maladie et donc ajustée de manière individuelle. Les doses suivantes sont recommandées mais la dose efficace minimale doit toujours être recherchée.

Enfants âgés de 6 mois et plus :

0,25 à 1,0 mg par jour. Pour les patients sous traitement d'entretien par des stéroïdes oraux, on peut envisager l'utilisation d'une posologie initiale plus élevée allant jusqu'à 2,0 mg par jour.

Adultes (y compris patients âgés) et enfants/adolescents de plus de 12 ans :

0,5 à 2,0 mg par jour. Dans les cas très sévères, la posologie peut être augmentée davantage.

Dose d'entretien

Ajuster la dose d'entretien en fonction des besoins individuels du patient et en tenant compte de la sévérité de la maladie et de la réponse clinique du patient. Dès l'obtention de l'effet clinique souhaité, réduire la dose d'entretien à la dose minimale nécessaire pour contrôler les symptômes.

Enfants âgés de 6 mois et plus :

0,25 à 1,0 mg par jour.

Adultes (y compris patients âgés) et enfants/adolescents de plus de 12 ans :

0,5 à 2,0 mg par jour. Dans les cas très sévères, la posologie peut être augmentée davantage.

Le pseudo-croup

Chez les nourrissons et les enfants avec pseudo-croup, la dose habituelle est de 2 mg de budésonide nébulisé par jour. Cette dose est administrée en dose unique ou en deux doses de 1 mg séparées de 30 minutes. Ce dosage peut être répété toutes les 12 heures jusqu'à un maximum de 36 heures ou jusque l'amélioration clinique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur chez les enfants âgés de moins de six mois n'ont pas encore été établies.

Exacerbations du MPOC

Les patients doivent être traités avec une dose quotidienne de 4 à 8 mg de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur, divisée en 2 à 4 doses jusqu'à amélioration clinique, mais pas plus de 10 jours consécutifs.

Pour une utilisation à domicile, il faut une formation d'un niveau approprié au traitement par nébulisation.

L'utilisation de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur chez les patients atteints de MPCO souffrant de pneumonie ou nécessitant une ventilation mécanique invasive n'a pas été étudiée.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Asthme

Administration uni-quotidienne

Envisager une administration uni-quotidienne chez les enfants et les adultes ayant un asthme stable léger à modéré et traités par une dose d'entretien comprise entre 0,25 mg et 1 mg de budésonide par jour.

L'administration uni-quotidienne peut être instaurée tant chez les patients ne recevant aucun traitement corticostéroïde que chez les patients bien contrôlés prenant déjà des stéroïdes inhalés. La dose peut s'administrer le matin ou le soir. Si l'asthme s'aggrave, augmenter la dose quotidienne en administrant la dose deux fois par jour.

Apparition de l'effet

Après l'administration de budésonide, une amélioration de l'asthme peut survenir dans les 3 jours suivant le début du traitement. L'effet maximal ne sera obtenu qu'après 2 à 4 semaines de traitement.

Patients sous traitement d'entretien par des glucocorticoïdes par voie orale

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur permet de remplacer les glucocorticoïdes par voie orale ou d'en réduire considérablement la dose, tout en maintenant ou en améliorant le contrôle de l'asthme. Le patient doit être relativement stable quand la thérapie par les glucocorticoïdes par voie orale est remplacée par budésonide par voie inhalée.

Au début, administrer une dose élevée de budésonide par voie inhalée. Cette dose peut être administrée en même temps que le glucocorticoïde par voie orale déjà utilisé, pendant environ 10 jours. Réduire ensuite la dose orale (par exemple, de 2,5 mg prednisolone ou dose équivalente par mois) à la dose la plus faible possible. Chez de nombreux patients, il est possible de remplacer totalement le glucocorticoïde oral par le budésonide inhalé.

Lorsqu'on diminue la dose de corticostéroïdes systémiques, certains patients peuvent présenter des symptômes de sevrage aux stéroïdes, p. ex. des myalgies et/ou des arthralgies, un manque d'énergie et une dépression, ou même une altération de la fonction pulmonaire. Conseiller à ces patients de poursuivre la thérapie par budésonide inhalé mais les examiner également afin de détecter tout signe objectif d'insuffisance corticosurrénale. En présence de ces signes, augmenter temporairement la dose des corticostéroïdes systémiques puis la réduire d'une manière encore plus lente. En périodes de stress ou en cas de crises d'asthme sévères, les patients en phase de transition peuvent nécessiter un traitement par des corticostéroïdes systémiques. Pour des informations supplémentaires concernant l'arrêt d'un traitement oral par corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.

Schéma d'administration

Suivre le schéma d'administration suivant :

Posologie en	Volume de Budesonide Teva suspension pour inhalation
---------------------	---

mg	par nébuliseur				
	0,125 mg/ml		0,25 mg/ml		0,50 mg/ml
0,25	2 ml				
0,5	4 ml	ou	2 ml		
0,75***	2 ml	plus	2 ml		
1*			4 ml	ou	2 ml
1,5**			2 ml	plus	2 ml
2					4 ml

- * **soit** 2 ampoules de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,25 mg/ml **ou** une ampoule de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,50 mg/ml
- ** Une ampoule de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,25 mg/ml **plus** une ampoule de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,50 mg/ml.
- *** Une ampoule de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,125 mg/ml **plus** une ampoule de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur 0,25 mg/ml.

Division de la dose et miscibilité :

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur peut être mélangé à une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et à des solutions pour inhalation contenant de la terbutaline, du salbutamol, du cromoglycate sodique ou de l'ipratropium.

Nébuliseur

Administrer Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur au moyen d'un nébuliseur à jet équipé d'un embout buccal ou d'un masque. Connecter le nébuliseur à un compresseur d'air ayant un débit d'air adéquat (6 à 8 l/min). Le volume de remplissage doit être de 2 à 4 ml.

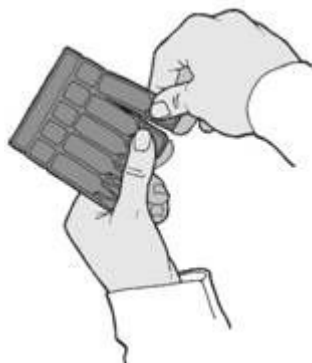
Les performances (dose délivrée) peuvent varier en fonction des nébuliseurs, même s'il s'agit de la même marque ou du même modèle.

Remarque ! Les nébuliseurs à ultrasons ne conviennent pas pour l'administration de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur et sont donc déconseillés.

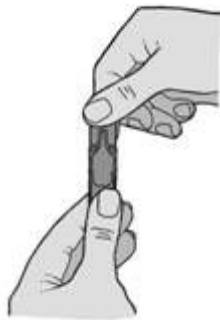
Instruction d'utilisation

Afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée, le patient doit se rincer la bouche à l'eau après l'inhalation.

- Préparer le nébuliseur pour l'utilisation en suivant les instructions du fabricant.
- Ouvrir le feuillet et sortir la plaquette d'ampoules. Enlever une ampoule de la plaquette en tournant et en tirant l'ampoule (Figure 1).



- Agiter doucement l'ampoule pendant environ 10 secondes ou jusqu'à ce qu'il n'y ait aucun sédiment.
- Tenir l'ampoule bien droite et dévisser l'extrémité supérieure (Figure 2).



- Tourner l'ampoule vers le bas et en vider le contenu dans le réservoir (chambre) du nébuliseur (Figure 3).



- L'ampoule est destinée à un usage unique. Après chaque administration, il faut donc jeter toute médication non utilisée et laver et nettoyer la chambre du nébuliseur. Laver la chambre du nébuliseur et l'embout buccal ou le masque facial à l'eau chaude ou avec un détergent doux. Bien rincer et sécher en connectant la chambre du nébuliseur à l'entrée d'air comprimé du compresseur.
- Dire aux patients de se rincer la bouche à l'eau après l'inhalation de la dose prescrite, afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée.
- Les patients doivent également se laver le visage à l'eau après l'utilisation du masque facial, afin de prévenir une irritation de la peau du visage.

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

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur ne convient pas pour le traitement de la dyspnée aiguë ou de l'état de mal asthmatique. Traiter ces affections par des β -mimétiques à courte durée d'action et d'autres bronchodilatateurs.

Chez les patients traités par corticostéroïdes oraux, le passage à un traitement par corticostéroïdes inhalés et la prise en charge ultérieure nécessitent une prudence particulière. Les patients doivent être dans un état relativement stable avant d'instaurer le traitement par une dose élevée de corticostéroïde inhalé en complément de leur dose d'entretien habituelle de corticostéroïdes systémiques. Après environ 10 jours, arrêter le traitement par le corticostéroïde systémique en diminuant progressivement la dose quotidienne (par exemple, de 2,5 mg de prednisolone ou son équivalent chaque mois) jusqu'au niveau le plus faible possible. Il est possible de remplacer totalement le corticostéroïde oral par le corticostéroïde inhalé. Les patients ayant une altération de la fonction corticosurrénale et ayant subi ce changement de traitement peuvent nécessiter un

traitement supplémentaire par corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress, p. ex. en cas de chirurgie, d'infection ou d'aggravation des crises d'asthme.

Les patients ayant nécessité un traitement d'urgence par une dose élevée de corticostéroïde ou un traitement prolongé à la posologie maximale recommandée peuvent également présenter un risque d'altération de la fonction surrénalienne. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne s'ils sont exposés à un stress intense. Envisager un traitement complémentaire par corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie programmée.

Au cours du passage d'une thérapie orale à un traitement par budésonide inhalé, les symptômes ayant été réprimés par le traitement corticostéroïde systémique peuvent apparaître, par exemple des symptômes de rhinite allergique, un eczéma et des douleurs musculaires et articulaires. Administrer simultanément un traitement spécifique pour traiter ces affections.

En raison de la thérapie prolongée par corticostéroïdes systémiques, les patients ayant présenté une dépendance antérieure aux corticostéroïdes oraux peuvent présenter des effets d'altération de la fonction surrénalienne. Le rétablissement de cette fonction peut prendre un certain temps après l'arrêt de la corticothérapie orale et les patients dépendants des stéroïdes oraux passant à un traitement par budésonide peuvent donc rester à risque de développer une altération de la fonction corticosurrénale pendant un certain temps. Dans ces situations, surveiller régulièrement la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS).

Certains patients peuvent présenter un malaise non spécifique pendant l'arrêt du traitement par corticostéroïdes systémiques malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire. Inciter ces patients à poursuivre le traitement par budésonide inhalé et l'arrêt du traitement par corticostéroïde oral, sauf en cas de signes cliniques indiquant le contraire, par exemple des signes pouvant indiquer une insuffisance surrénalienne. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose du glucocorticoïde oral est parfois nécessaire.

L'élimination des corticostéroïdes peut être altérée en cas de troubles de la fonction hépatique. Le taux d'élimination est réduit et l'exposition systémique augmente. Il faut donc s'attendre à la survenue d'éventuels effets indésirables. Pourtant, la pharmacocinétique du budésonide après administration intraveineuse était similaire chez les patients cirrhotiques et chez les volontaires sains. Cependant, l'administration orale de budésonide a eu un effet sur la pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : la disponibilité systémique a augmenté. Cela peut être cliniquement pertinent chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Comme c'est le cas avec toute autre thérapie par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une intensification immédiate de la respiration sifflante après l'administration. Si c'est le cas, interrompre immédiatement le traitement par budésonide inhalé. Évaluer le patient et instaurer un autre traitement si cela s'avère nécessaire.

En cas d'épisode aigu de dyspnée malgré un traitement bien contrôlé, utiliser un bronchodilatateur inhalé à action rapide et envisager une réévaluation médicale. Si les symptômes d'asthme ne sont pas correctement contrôlés malgré l'administration de doses maximales de corticostéroïdes inhalés, les patients peuvent nécessiter un traitement à court terme par des corticostéroïdes systémiques. Dans ces cas, il est nécessaire de maintenir la thérapie par corticostéroïde inhalé en association avec le traitement systémique.

Des effets systémiques peuvent survenir avec les corticostéroïdes inhalés, particulièrement en cas de prescription de doses élevées pendant des périodes prolongées. Ces effets sont beaucoup moins probables avec un traitement par inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques possibles incluent une maladie de Cushing, un syndrome cushingoïde, une suppression surrénalienne, un retard de croissance

chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et plus rarement, une série d'effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez les enfants). Il est donc important de déterminer la dose de corticostéroïde inhalé la plus faible nécessaire pour maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

Une perturbation visuelle peut être signalée lors d'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.

Une exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être secondaire à des infections bactériennes aiguës des voies respiratoires et un traitement par des antibiotiques adéquats peut s'avérer nécessaire. Ces patients peuvent nécessiter une augmentation de la dose de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur et une courte cure de corticostéroïdes oraux. Utiliser un bronchodilatateur inhalé à action rapide comme médicament « d'urgence » pour soulager les symptômes d'asthme aigus.

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. En tenir compte au cours du traitement de l'asthme chez des patients ayant également une infection des voies respiratoires ; tant l'asthme que l'infection des voies respiratoires doivent faire l'objet d'un traitement correct.

Chez les patients ayant une sécrétion excessive de mucus dans les voies respiratoires, une corticothérapie orale à court terme peut s'avérer nécessaire.

Une candidose orale peut survenir pendant le traitement par corticostéroïdes inhalés. Dans ce cas, un traitement antimycosique adéquat peut s'avérer nécessaire ainsi qu'une interruption du traitement par corticostéroïde chez certains patients (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé d'inhaler le corticostéroïde nébulisé en utilisant un embout buccal plutôt qu'un masque facial afin de prévenir des irritations locales du visage. En cas d'utilisation d'un masque facial, laver le visage à l'eau après la nébulisation.

Nettoyer la chambre du nébuliseur et l'embout buccal (ou le masque facial) à l'eau chaude et avec un détergent léger après chaque administration. Bien les rincer à l'eau et les sécher en connectant la chambre du nébuliseur au compresseur.

Éviter l'utilisation concomitante de kétoconazole, d'inhibiteurs de la protéase du VIH ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. S'il est impossible d'éviter ce type d'association, l'intervalle de temps entre les traitements doit être le plus long possible (voir rubrique 4.5).

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonies, 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 administrée.

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 risque de survenue de pneumonie.

Population pédiatrique

Les données disponibles sont insuffisantes concernant l'effet éventuel d'inhibition de la croissance exercé par le budésonide chez les enfants âgés de six mois à quatre ans.

Influence sur la croissance

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés. Si la croissance se ralentit, réévaluer la thérapie en visant à réduire la dose du corticostéroïde inhalé. Évaluer soigneusement les bénéfices de la thérapie par corticostéroïde et les risques éventuels pour la croissance. De plus, envisager de diriger le patient vers un spécialiste pédiatrique des voies respiratoires.

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

Le métabolisme du budésonide est principalement régulé par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme tels que le kétoconazole, l'itraconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir et saquinavir) peuvent donc augmenter l'exposition systémique au budésonide (voir rubrique 4.4). Vu qu'aucune donnée ne permet d'émettre des recommandations de posologie, l'association doit être évitée. Si cela s'avère impossible, respecter un intervalle de temps aussi long que possible entre les traitements. Une réduction de la dose de budésonide pourrait également être envisagée.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Vu la possibilité de suppression de la fonction surrénale, un test de stimulation à l'ACTH en vue de diagnostiquer une insuffisance hypophysaire pourrait présenter des résultats faussés (valeurs faibles).

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.

D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'érythromycine et la clarithromycine, augmentent également probablement les concentrations plasmatiques du budésonide.

Une élévation des concentrations plasmatiques et une augmentation des effets des corticostéroïdes ont été observées chez les femmes recevant un traitement concomitant par des œstrogènes et des stéroïdes contraceptifs, mais aucun effet n'a été observé en cas de prise simultanée de budésonide avec des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés.

L'administration concomitante de cimétidine peut induire une légère augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide, qui n'est généralement pas cliniquement significative.

L'effet supprimeur sur la fonction surrénale est additif en cas d'utilisation concomitante avec des stéroïdes par voie systémique ou intra-nasale.

Aucune interaction n'a été observée entre le budésonide et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La plupart des résultats issus d'études épidémiologiques prospectives et des données issues de l'expérience acquise au niveau mondial après la commercialisation du médicament n'ont permis la détection d'aucun risque accru d'effets délétères pour le fœtus et le nouveau-né suite à l'utilisation de budesonide par voie inhalée pendant la grossesse. Tant pour le fœtus que pour la mère, il est important de poursuivre un traitement correct de l'asthme pendant la grossesse. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments administrés pendant la grossesse, les bénéfices de l'administration du budesonide pour la mère doivent être évalués par rapport aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement

Le budesonide est excrété dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de budesonide, aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité. Le budesonide peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Au cours d'une étude pharmacocinétique, la dose quotidienne estimée chez le nourrisson équivalait à 0,3% de la dose quotidienne maternelle pour les deux niveaux de dose, et les concentrations plasmatiques moyennes chez les nourrissons étaient estimées à 1/600^e des concentrations observées dans le plasma maternel, en supposant que la biodisponibilité orale est complète chez le nourrisson. Les concentrations de budesonide mesurées dans les échantillons de plasma des nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de quantification.

Sur base des données relatives au budesonide inhalé et étant donné que le budesonide présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques après des administrations nasale, par inhalation, orale et rectale, on s'attend à ce que l'exposition de l'enfant allaité soit faible en cas d'utilisation de doses thérapeutiques de budesonide.

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

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des signes ou symptômes d'effets indésirables systémiques des glucocorticostéroïdes peuvent occasionnellement survenir avec les glucocorticostéroïdes administrés par voie inhalée. Ces effets indésirables sont probablement 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.

Liste des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe 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 immédiates et retardées* incluant une éruption cutanée, une dermatite de contact, une urticaire, un angio-œdème et une réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Signes et symptômes d'effets corticostéroïdes systémiques incluant une suppression surrénalienne et un retard de croissance **
Affections psychiatriques	Peu fréquent Rare	Anxiété, dépression, troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité Agitation, nervosité, modifications du comportement (principalement chez les enfants)
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements
Affections oculaires	Peu fréquent Fréquence indéterminée	Cataracte, Vision floue (voir aussi rubrique 4.4) Glaucome
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Rare	Toux, raucité, irritation de la gorge Bronchospasme, dysphonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Irritation de la muqueuse buccale, difficultés à avaler
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Ecchymoses, réactions cutanées, prurit, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent Rare	Spasmes musculaires Retard de croissance
Investigations	Très rare	Diminution de la densité osseuse

* voir « Description de certains effets indésirables ; irritation de la peau du visage », ci-dessous.

** voir « Population pédiatrique », ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

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 résultats d'études cliniques réalisées chez 13119 patients sous budésonide par voie inhalée et chez 7278 patients sous placebo ont été mis en commun. La fréquence de l'anxiété était de 0,52 % chez les patients sous 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 huit études cliniques groupées, 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 corticostéroïde inhalé (non-CSI), n'a révélé aucun risque accru de pneumonie. De ces huit études, les résultats issus des sept premières études ont été publiés en tant que méta-analyse.

Le traitement par budésonide inhalé peut causer une infection à *Candida* de l'oropharynx. L'expérience acquise a révélé que la candidose est moins fréquente si l'inhalation a lieu avant les repas et/ou si le patient se rince la bouche après l'inhalation. Dans la plupart des cas, cette affection répond au traitement antifongique topique sans nécessiter l'interruption du traitement par budésonide inhalé.

Il est généralement possible de prévenir la toux en inhalant un β_2 -mimétique (p. ex. terbutaline) 5 à 10 minutes avant l'administration de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur.

Des effets systémiques peuvent survenir avec les corticostéroïdes inhalés, particulièrement en cas de prescription de doses élevées pendant des périodes prolongées. Ces effets peuvent inclure une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, ainsi qu'une sensibilité aux infections. La capacité d'adaptation au stress peut être altérée. Néanmoins, la survenue des effets systémiques décrits est beaucoup moins probable avec le budésonide inhalé qu'avec les corticostéroïdes oraux.

Population pédiatrique

En raison du risque de retard de croissance dans la population pédiatrique, surveiller la croissance de la manière décrite à la rubrique 4.4.

Les données disponibles sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur chez les enfants obèses ou en surpoids, mais la perte de poids est un objectif important à prendre en considération.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu de budésonide, même en cas d'utilisation de doses excessives, ne devrait induire aucun problème clinique.

Symptômes

Après l'administration d'une grande quantité de pulvérisations durant une courte période, le seul effet néfaste est une suppression de la fonction corticale. En cas d'utilisation chronique de doses très élevées, des effets tels qu'un degré d'atrophie corticale peuvent survenir en plus de la suppression corticosurrénale.

Traitement

Surdosage aigu : Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures d'urgence ; le traitement par budésonide doit se poursuivre avec la dose d'entretien la plus faible possible. L'altération de la fonction corticosurrénale se résoudra spontanément en quelques jours.

Surdosage chronique : Des effets systémiques des glucocorticoïdes, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne, peuvent survenir chez les patients utilisant des doses excessives chroniques de budésonide (voir rubrique 4.4). Les patients recevant des doses supérieures aux doses approuvées doivent être étroitement surveillés et la posologie doit être progressivement réduite. Traiter le patient en tant que dépendant des stéroïdes et le faire passer à une dose d'entretien adéquate d'un stéroïde systémique, p. ex. prednisolone. Lorsque son état est stable, le patient doit poursuivre le traitement par budésonide inhalé à la dose recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes, code ATC : R03B A02

Mécanisme d'action

Le budésonide est un glucocorticoïde non halogéné, doté d'une action anti-inflammatoire locale puissante avec peu d'effets systémiques. En effet, le budésonide est rapidement inactivé dans le foie après absorption (voir également rubrique 5.2). Le mécanisme d'action exact des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme n'est pas totalement élucidé. Les actions anti-inflammatoires (impliquant les lymphocytes T, les éosinophiles et les mastocytes) telles que l'inhibition de la libération des médiateurs inflammatoires et l'inhibition de la réponse immunitaire régulée par les cytokines sont considérées comme étant importantes. Après une dose unique de budésonide par voie orale administrée via Turbuhaler, une amélioration de la fonction pulmonaire peut être démontrée en quelques heures. Cependant, un effet thérapeutique du budésonide inhalé par voie orale n'est maximisé qu'après plusieurs semaines.

Effets pharmacodynamiques

Une étude clinique réalisée chez des patients asthmatiques a comparé le budésonide par voie inhalée et par voie orale à des doses calculées pour obtenir une biodisponibilité systémique similaire. L'étude a démontré une efficacité statistiquement significative du budésonide inhalé mais pas du budésonide oral par comparaison avec le placebo. L'effet thérapeutique des doses conventionnelles du budésonide inhalé peut donc largement s'expliquer par son action directe sur les voies respiratoires.

Au cours de tests de provocation réalisés chez des animaux de laboratoire et chez des patients, le budésonide a exercé un effet anti-anaphylactique et anti-inflammatoire. Cet effet s'est manifesté par une réduction de la bronchoconstriction au cours de la réaction allergique tant immédiate que retardée.

On a également démontré que le budésonide diminue la réactivité des voies respiratoires à l'histamine et à la méthacholine chez les patients hyperréactifs. Le traitement par budésonide inhalé a été efficacement utilisé pour la prévention de l'asthme d'effort.

Influence sur la concentration plasmatique de cortisol

Des études réalisées avec le budésonide chez des volontaires sains ont révélé un effet dose-dépendant sur les taux plasmatiques et urinaires de cortisol. Aux doses recommandées, le budésonide induit un effet significativement inférieur sur la fonction surrénalienne qu'une dose de 10 mg de prednisone, comme l'a démontré le test à l'ACTH.

Dans les essais cliniques, il a été démontré que le budésonide a une bonne efficacité dans l'asthme bronchique et les effets secondaires du traitement d'entretien sont généralement légers.

Exacerbations de la MPOC

Plusieurs études ont montré que le budésonide nébulisé, 4 à 8 mg par jour, traite efficacement les exacerbations de la MPOC.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo portant sur 199 patients présentant des exacerbations aiguës de la MPOC, les patients ont été traités par budésonide en nébulisation à raison de 8 mg par jour (2 mg quatre fois par jour (n = 71)), ou avec de la prednisolone orale, 30 mg toutes les 12 heures (n=62), ou avec placebo (n=66), pendant 3 jours. L'amélioration du VEMS après dilatation des voies respiratoires par rapport au placebo était de 0,10 l avec le budésonide et de 0,16 l avec la prednisolone ; la différence entre les deux traitements actifs n'était pas statistiquement significative. La proportion de patients présentant une amélioration clinique d'au moins 0,15 l du VEMS après dilatation des voies aériennes a été plus importante dans le groupe budésonide nébulisé (34 %) et le groupe prednisolone (48 %) que dans le groupe placebo (18 %). Les différences étaient statistiquement significatives pour les deux traitements actifs versus placebo ($p < 0,05$) mais pas entre les traitements actifs.

Population pédiatrique

Des données limitées issues d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par budésonide inhalé atteignent finalement leur taille adulte cible. Néanmoins, une réduction initiale faible mais transitoire de la croissance (environ 1 cm) a été observée. Cet effet survient généralement durant la première année du traitement (voir rubrique 4.4).

Clinique – asthme

L'efficacité de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur a été évaluée dans de nombreuses études, et elles ont montré l'efficacité du budésonide chez l'adulte et chez l'enfant dans le cadre d'une administration une ou deux fois par jour comme traitement prophylactique de l'asthme persistant.

Clinique – laryngite striduleuse (faux croup)

Un certain nombre d'études portant sur des enfants atteints de faux croup ont comparé le traitement par Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur à un placebo. Voici quelques exemples d'études représentatives évaluant l'utilisation de budésonide suspension pour inhalation par nébuliseur pour le traitement des enfants atteints de faux croup.

Efficacité chez les enfants présentant une laryngite striduleuse légère à modérée

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et portant sur 87 enfants (âgés de 7 mois à 9 ans) admis à l'hôpital avec un diagnostic clinique de laryngite striduleuse a été menée pour déterminer si budésonide suspension pour inhalation par nébuliseur améliorait les scores de Westley évaluant les symptômes du faux croup ou raccourcissait la durée d'hospitalisation. Le protocole prévoyait l'administration d'une dose initiale de budésonide (2 mg) ou du placebo, suivie par celle de 1 mg de budésonide ou du placebo toutes les 12 heures. Le budésonide améliorait de manière statistiquement significative le score de Westley à 12 et 24 heures, ainsi qu'à 2 heures chez les patients qui présentaient un score initial supérieur à 3. On observait en outre une réduction de 33 % de la durée d'hospitalisation.

Efficacité chez les enfants présentant une laryngite striduleuse modérée à sévère

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a comparé l'efficacité de budésonide suspension pour inhalation par nébuliseur et celle d'un placebo pour traiter une laryngite striduleuse chez 83 nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à huit ans) admis à l'hôpital pour cette affection. Les patients recevaient soit 2 mg de budésonide, soit un placebo toutes les 12 heures pendant 36 heures au plus, ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Le score de Westley total était évalué à 0, 2, 6, 12, 24, 36 et 48 heures après la dose initiale. A 2 heures, le groupe ayant reçu le principe actif et le groupe sous placebo affichaient une amélioration comparable du score de Westley, sans différence statistiquement significative entre les groupes. A six heures, le score de Westley du groupe budésonide montrait une amélioration significative par rapport à celui du groupe sous placebo, et cette amélioration par rapport au placebo était également constatée à 12 et 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les adultes, après l'administration de Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur par un nébuliseur à jet, la biodisponibilité systémique du budésonide est d'environ 15% de la dose nominale et de 40 à 70% de la dose délivrée au patient. Seule une faible quantité de la dose disponible au niveau systémique provient de la fraction avalée du médicament. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 10 à 30 minutes suivant le début de la nébulisation et sont d'environ 4 nmol/l après l'administration d'une dose unique de 2 mg.

Distribution

Chez les adultes, le budésonide a un volume de distribution d'environ 3,0 l/kg et le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'en moyenne 85 à 90%.

Biotransformation

Environ 90% du budésonide est converti par biotransformation hépatique de premier passage, par le CYP3A4, en métabolites ayant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6- β -hydroxy budésonide et la 16- α -hydroxy prednisolone, est inférieure à 1% de l'activité du budésonide.

Élimination

Les métabolites sont principalement excrétés par voie rénale, sous forme inchangée ou sous forme conjuguée. Aucune trace de budésonide sous forme inchangée n'a été retrouvée dans l'urine. Chez des adultes sains, le budésonide a une clairance systémique élevée (environ 1,2 l/min) et une demi-vie moyenne d'élimination de 2 à 3 heures après administration intraveineuse.

Linéarité

Aux doses cliniquement significatives, la pharmacocinétique du budésonide est proportionnelle à la dose.

Population pédiatrique

Le budésonide a une clairance systémique d'environ 0,5 l/min chez les enfants asthmatiques (âgés de 4 à 6 ans). Sur base d'une évaluation par kilogramme, la clairance du budésonide chez les enfants est 50% plus élevée que chez les adultes. Chez les enfants asthmatiques, la demi-vie d'élimination du budésonide inhalé est d'environ 2,3 heures ; elle est pratiquement la même que chez les adultes sains. Chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans, après l'administration de budésonide par nébulisation avec un nébuliseur à jet (Pari LC Jet Plus® avec Pari Master®compressor), la biodisponibilité systémique du budésonide est d'environ 6% de la dose nominale et 26% de la dose administrée au patient. Chez les enfants, la biodisponibilité systémique est d'environ la moitié de celle des adultes sains.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 20 minutes suivant le début de la nébulisation d'une dose de 1 mg de budésonide et sont d'environ 2,4 nmol/l chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans. Après l'administration par nébulisation d'une seule dose de 1 mg, l'exposition (C_{max} et ASC) du budésonide chez les enfants âgés de 4 à 6 ans est comparable à celle observée chez des adultes sains ayant reçu la même dose de budésonide en utilisant le même système de nébulisation.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë du budésonide est faible. Le degré et le type de toxicité sont du même ordre qu'avec les autres glucocorticoïdes.

Les résultats issus d'études de toxicité subaiguë et chronique ainsi que d'études de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain en cas d'administration de doses thérapeutiques.

Même si l'on a constaté une incidence accrue de gliomes cérébraux chez des rats mâles, cette observation n'a pas pu être vérifiée au cours d'une étude répétée. L'expérience clinique disponible n'indique aucun élément suggérant que le budésonide induise des gliomes cérébraux ou d'autres néoplasmes primaires chez l'être humain.

Les glucocorticoïdes, y compris le budésonide, ont induit des effets tératogènes au cours d'études réalisées chez l'animal, incluant des fentes palatines et des anomalies du squelette. Des effets similaires sont néanmoins considérés comme étant peu probables chez l'être humain aux doses recommandées.

Des résultats issus d'études réalisées 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Édétate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E433)
Acide citrique monohydraté (E330)
Citrates de sodium (E331)
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

Avant ouverture : 2 ans.

Après la première ouverture du sachet : 3 mois.

Ampoule ouverte : à utiliser immédiatement. Jeter tout produit non utilisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

A conserver en position verticale. Conserver l'ampoule dans le sachet ouvert. Conserver le sachet ouvert dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Pour la durée de conservation du sachet ouvert, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule à dose unique en polyéthylène de faible densité. Chaque ampoule contient 2 ml de suspension. Des plaquettes de cinq ampoules sont emballées dans un sachet. Les sachets sont emballés dans une boîte.

Présentations :

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 ou 60 ampoules exclusivement destinées à un usage unique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Budesonide Teva suspension pour inhalation par nébuliseur peut être mélangé à une solution saline à 0,9% et à des solutions de terbutaline, salbutamol, cromoglycate de sodium ou bromure d'ipratropium. Utiliser le mélange dans les 30 minutes.

Chaque ampoule est exclusivement destinée à un usage unique. Jeter toute suspension non utilisée.

Le produit est stérile jusqu'à l'ouverture.

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

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

Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

0,125 mg/ml : BE445822

0,25 mg/ml : BE445982

0,50 mg/ml : BE445840

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

Date de première autorisation : 19/12/2013.

Date de dernier renouvellement : 02/02/2017.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2022.

Date d'approbation du texte : 10/2022.