

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Budesonid Sandoz 0,25 mg/ml et 0,5 mg/ml suspension pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de suspension contient 0,25 mg et 0,5 mg de budésonide.

Une ampoule de 2 ml de suspension contient 0,5 mg et 1,0 mg de budésonide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation par nébuliseur.

Suspension de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'asthme bronchique persistant chez les patients pour lesquels l'utilisation d'un inhalateur sous pression ou d'une formulation à base de poudre sèche a donné des résultats insatisfaisants ou inappropriés.

- Faux croup (laryngite sous-glottique) très sévère pour lequel une hospitalisation est indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

La dose doit être administrée deux fois par jour.

Une administration quotidienne unique peut être envisagée dans les cas d'asthme stable, léger à modéré.

Posologie initiale :

La dose initiale sera déterminée en fonction de la sévérité de la maladie et elle sera ensuite ajustée sur base individuelle. Les doses suivantes sont recommandées, mais la dose minimale efficace doit toujours être recherchée :

Enfants âgés de 6 mois et plus :

0,25 - 1,0 mg par jour. Pour les patients sous traitement d'entretien par stéroïdes oraux, une posologie initiale plus élevée pouvant aller jusqu'à 2,0 mg par jour doit être envisagée.

Adultes (y compris les personnes âgées) et enfants/adolescents âgés de plus de 12 ans :

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

Dose d'entretien :

Il est conseillé d'ajuster la dose d'entretien pour répondre aux besoins de chaque patient, tout en prenant en compte la gravité de la maladie et la réponse clinique du patient. Lorsque l'effet clinique souhaité est atteint, la dose d'entretien doit être réduite pour atteindre la dose minimale nécessaire pour contrôler les symptômes.

Enfants âgés de 6 mois et plus :
0,25 - 1,0 mg par jour.

Adultes (y compris les personnes âgées) et enfants/adolescents âgés de plus de 12 ans :
0,5 - 2,0 mg par jour. Dans les cas très sévères, la posologie peut être encore augmentée.

Administration quotidienne unique :

Une administration quotidienne unique doit être envisagée chez les enfants et les adultes atteints d'asthme stable, léger à modéré, et prenant une dose d'entretien comprise entre 0,25 mg et 1 mg de budésonide par jour. Une administration quotidienne unique peut être instaurée tant chez les patients qui ne reçoivent pas de traitement par corticostéroïdes que chez les patients bien contrôlés, déjà traités par stéroïdes inhalés. La dose peut être administrée le matin ou le soir. En cas d'aggravation de l'asthme, la dose quotidienne sera augmentée en administrant la dose deux fois par jour.

Délai d'apparition de l'effet :

Après administration de budésonide, une amélioration de l'asthme peut se produire dans les 3 jours qui suivent l'instauration du traitement. L'effet maximal ne sera obtenu qu'après 2 à 4 semaines de traitement.

Patients sous traitement d'entretien par glucocorticostéroïdes oraux :

Asthme

Budesonid Sandoz peut permettre de remplacer ou de réduire significativement la posologie des glucocorticostéroïdes oraux tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Lorsqu'on entreprend le passage de stéroïdes oraux à Budesonid Sandoz, le patient doit se trouver dans une phase relativement stable. Une dose élevée de Budesonid Sandoz sera alors administrée conjointement à la dose de stéroïdes oraux précédemment utilisée, et ce, pendant 10 jours environ.

Ensuite, la dose de stéroïdes oraux sera progressivement réduite (par exemple de 2,5 milligrammes de prednisolone ou d'une dose équivalente, par mois) pour atteindre le niveau le plus faible possible. Dans de nombreux cas, il sera possible de remplacer totalement la dose de stéroïdes oraux par Budesonid Sandoz. Pour plus d'informations sur le retrait des corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.

Lors de la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes systémiques, certains patients ressentiront des symptômes de sevrage des stéroïdes, comme des douleurs articulaires et/ou musculaires, un manque d'énergie et de la dépression, voire une diminution de la fonction pulmonaire. Il est conseillé à ces patients de poursuivre la thérapie par budésonide inhalé, mais ils doivent également se faire examiner afin de déceler tout signe objectif d'insuffisance corticosurrénale. Si de tels signes sont observés, la dose de corticostéroïdes systémiques sera temporairement augmentée pour être ensuite diminuée progressivement de manière encore plus lente. En périodes de stress ou de graves crises d'asthme, il est possible que les patients en phase de transition nécessitent un traitement par corticostéroïdes systémiques.

Faux croup

Chez les nourrissons et les enfants atteints de faux croup, la dose habituellement utilisée est de 2 mg de budésonide en nébulisation. Cette dose est donnée sous forme d'une administration unique ou sous forme de deux doses de 1 mg espacées de 30 minutes. L'administration peut être répétée toutes les 12 heures pendant au maximum 36 heures ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique.

Mode d'administration

Pour inhalation uniquement.

Schéma posologique :

| Posologie en mg | Volume de Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur | |
|-----------------|--|-----------|
| | 0,25 mg/ml | 0,5 mg/ml |
| 0,25 | 1 ml* | - |

| | | |
|------|------|------|
| 0,5 | 2 ml | - |
| 0,75 | 3 ml | - |
| 1 | - | 2 ml |
| 1,5 | - | 3 ml |
| 2 | - | 4 ml |

*Doit être mélangé à une solution salée à 0,9% pour obtenir un volume de 2 ml.

Division de la dose et miscibilité :

Le contenu du récipient unidose peut être fractionné pour permettre l'ajustement de la dose. La moitié du contenu de l'ampoule doit être placée dans la coupelle du nébuliseur et mélangée avec un volume égal de solution de chlorure de sodium à 0,9%. Il est recommandé d'utiliser une seringue graduée pour garantir une mesure exacte de la dose.

Budesonid Sandoz peut être mélangé avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% et avec des solutions pour inhalation contenant de la terbutaline, du salbutamol, du cromoglycate de sodium ou de l'ipratropium.

Nébuliseur :

Budesonid Sandoz doit être administré à l'aide du nébuliseur à jet fourni, avec un embout buccal ou un masque. Le nébuliseur doit être connecté à un compresseur libérant le flux d'air adéquat (5-8 l/min). Le volume de remplissage doit être de 2-4 ml.

Des variations de performance sont possibles selon le nébuliseur (dose délivrée), même s'il s'agit d'un nébuliseur d'une même marque et d'un même modèle.

Attention ! Les nébuliseurs ultrasoniques ne conviennent pas pour la nébulisation de Budesonid Sandoz et leur utilisation n'est dès lors pas recommandée.

Mode d'emploi :

Le flacon pulvérisateur doit être agité avant utilisation.

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

Pour prévenir toute irritation de la peau du visage, il est conseillé de se laver le visage après avoir utilisé le nébuliseur avec un masque.

Le nébuliseur doit être nettoyé après chaque utilisation.

Le contenant du nébuliseur ainsi que l'embout buccal ou le masque seront nettoyés avec de l'eau chaude et un détergent doux, conformément aux instructions du fabricant. Rincer abondamment et laisser sécher en connectant le contenant du nébuliseur au compresseur ou à l'orifice d'entrée d'air.

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

Budesonid Sandoz n'est pas indiqué dans le traitement de la dyspnée aiguë ou de l'état de mal asthmatique. Ces affections doivent être traitées par des β -sympathomimétiques et autres bronchodilatateurs à action rapide.

Le changement de thérapie de patients traités par corticostéroïdes oraux en corticostéroïdes inhalés ainsi que la prise en charge qui s'ensuit nécessitent une grande prudence. L'état de ces patients doit être raisonnablement stable avant d'instaurer une thérapie par corticostéroïdes inhalés à haute dose en plus de leur dose d'entretien habituelle de corticostéroïdes systémiques. Après 10 jours environ, on

débutera le retrait des corticostéroïdes systémiques en réduisant graduellement la dose quotidienne (par exemple, une réduction chaque mois de 2,5 milligrammes de prednisolone ou de l'équivalent) jusqu'à atteindre la dose la plus faible possible. Il est possible qu'il soit nécessaire de remplacer complètement les corticostéroïdes oraux par des corticostéroïdes inhalés. Les patients pour lesquels on a effectué un tel changement et dont la fonction corticosurrénalienne est altérée peuvent nécessiter davantage de corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress (par ex. lors d'une opération chirurgicale, d'une infection ou d'une aggravation des crises d'asthme).

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. Envisager un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie élective.

Pendant le transfert des patients vers une thérapie par budésonide inhalé, il est possible que réapparaissent des symptômes qui étaient auparavant supprimés par le traitement systémique par glucocorticostéroïdes, comme une rhinite allergique, de l'eczéma, des douleurs musculaires ou articulaires. Un traitement spécifique doit être alors administré conjointement pour traiter ces affections.

Pendant le retrait du traitement par corticostéroïdes systémiques, il se peut que certains patients ressentent un état général d'inconfort, sans pouvoir expliquer pourquoi exactement ils ne se sentent pas bien, et ce malgré le maintien ou même l'amélioration de leur fonction respiratoire. Il faut encourager ces patients à poursuivre leur traitement par budésonide inhalé et leur retrait de corticostéroïdes oraux, sauf si des signes cliniques indiquent le contraire, par exemple des signes suggérant éventuellement une insuffisance surrénale.

Comme pour d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire. Il se manifeste par une brusque augmentation de la respiration sifflante et de l'essoufflement dès l'inhalation de la dose.

Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être immédiatement traité. Le budésonide doit être interrompu immédiatement. Le patient sera évalué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Lorsqu'un épisode aigu de dyspnée se produit malgré un traitement bien surveillé, un bronchodilatateur inhalé à action rapide doit être utilisé et une nouvelle évaluation médicale doit être envisagée. Si les symptômes de l'asthme ne sont pas adéquatement contrôlés malgré les doses maximales de corticostéroïdes inhalés, il se peut que les patients nécessitent un traitement à court terme par corticostéroïdes systémiques. En pareil cas, il est nécessaire de maintenir le traitement par corticostéroïdes inhalés en association avec le traitement par voie systémique.

Des effets systémiques peuvent se produire avec n'importe quel corticostéroïde inhalé, notamment en cas de fortes doses prescrites pendant de longues périodes. La survenue de ces effets est beaucoup moins probable avec un traitement inhalé qu'avec les corticostéroïdes oraux.

Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de cushing, symptômes cushingoïdes, une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, 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 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 qui permette de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

Influence sur la croissance

Il est recommandé de vérifier régulièrement la taille des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, la thérapie sera réévaluée dans le but de réduire la dose de corticostéroïdes inhalés. Les bénéfices de la corticothérapie doivent être soigneusement mis en balance avec les risques éventuels d'inhibition de la croissance. Il conviendra par ailleurs d'envisager de diriger le patient vers un pédiatre pneumologue.

Les patients qui ont été auparavant dépendants de corticostéroïdes oraux peuvent, suite à un traitement prolongé par corticostéroïdes systémiques, développer des signes d'une altération de la fonction surrénalienne. Le rétablissement peut prendre un certain temps après l'arrêt de la thérapie par corticostéroïdes oraux et, dès lors, les patients stéroïdo-dépendants qui passent à un traitement par budésonide peuvent rester à risque pendant un temps considérable du fait de leur fonction corticosurrénalienne altérée. En pareilles circonstances, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (HPA) doit être surveillée régulièrement.

Une candidose buccale peut survenir pendant la thérapie par corticostéroïdes inhalés. Cette infection peut nécessiter l'administration de médicaments antifongiques adéquats et l'interruption du traitement chez certains patients (voir également rubrique 4.2).

L'exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être due à des infections bactériennes aiguës des voies respiratoires. Un traitement antibiotique peut être nécessaire. Il est possible que ces patients nécessitent une dose de budésonide inhalé plus élevée ainsi qu'un court traitement par corticostéroïdes oraux. Un bronchodilatateur à action rapide doit être utilisé comme traitement « de secours » pour soulager les symptômes aigus de l'asthme.

Des soins particuliers et une surveillance thérapeutique spécifique adéquate des patients présentant une tuberculose active ou inactive sont nécessaires avant d'instaurer un traitement par budésonide inhalé. De même, les patients atteints d'une infection fongique, virale ou autre des voies aériennes nécessitent une observation attentive et des soins particuliers et ne doivent utiliser du budésonide que s'ils reçoivent également un traitement adéquat pour ces infections.

Chez les patients dont les sécrétions muqueuses dans les voies respiratoires sont excessives, une thérapie à court terme par corticostéroïdes oraux peut se révéler nécessaire.

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, un traitement par budésonide inhalé peut entraîner une diminution du taux d'élimination et dès lors une plus grande disponibilité systémique. Des effets systémiques éventuels peuvent donc survenir et la fonction de l'axe HPA doit être régulièrement surveillée chez ces patients.

Le traitement concomitant par kétoconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH ou par d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5). S'il n'est pas possible d'éviter cette association, l'intervalle entre la prise de ces deux médicaments sera le plus long possible.

Des études épidémiologiques récentes révèlent qu'il existe une incidence plus élevée de pneumonie chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par des corticostéroïdes inhalés, avec un odds ratio ajusté de 1,7 (Référence). La prudence est de rigueur si l'on prescrit du budésonide chez les patients dont la maladie respiratoire pourrait avoir une composante de BPCO.

Troubles visuels

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

Budesonid Sandoz doit être utilisé avec un dispositif de nébulisation à jet. Il ne faut pas utiliser de nébuliseur ultrasonique, car ce type de nébuliseur n'est pas conçu pour les suspensions pour inhalation par nébuliseur.

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

Budesonid Sandoz peut augmenter l'efficacité des bêta-2-sympathomimétiques inhalés.

Lorsque ce médicament est utilisé en association avec des inhibiteurs du CYP3A – y compris des produits contenant du cobicistat – on s'attend à une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques. Une telle association devrait être évitée, sauf dans le cas où les avantages l'emportent sur le risque accru d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients devront être suivis concernant les effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes développés.

Le métabolisme du budésonide est principalement régulé par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme (p. ex. kétoconazole et itraconazole) peuvent donc augmenter l'exposition systémique au budésonide, voir rubrique 4.4.

Depuis qu'aucune information ne permet d'établir des recommandations posologiques, cette association doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter cette association, la période entre les traitements sera le plus long possible et une réduction de la dose de budésonide pourra également 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.

D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le ritonavir et le saquinavir, sont également susceptibles d'entraîner une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques du budésonide.

La cimétidine avait un léger effet inhibiteur, mais sans signification clinique, sur le métabolisme hépatique 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 doses faibles de contraceptifs oraux combinés.

Le budésonide exerce un effet supprimeur additif sur la fonction surrénalienne s'il est utilisé conjointement à des stéroïdes systémiques ou intranasaux.

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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La plupart des résultats issus d'études épidémiologiques prospectives et de données recueillies suite à la commercialisation du produit à l'échelle mondiale n'ont pas permis de déceler une

augmentation du risque d'effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né, suite à une utilisation du budésonide inhalé pendant la grossesse. Il est important pour le fœtus et la mère de poursuivre un traitement adéquat contre l'asthme pendant la grossesse. Comme pour les autres médicaments administrés pendant la grossesse, le bénéfice de l'administration du budésonide pour la mère doit être évalué en fonction des risques pour le fœtus.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de Budesonid Sandoz, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Budesonid Sandoz 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.

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 budésonide mesurées dans les échantillons de plasma des nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de quantification. Sur base des données relatives au budésonide inhalé et étant donné que le budésonide 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 budésonide.

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

Le budésonide inhalé 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

Tableau des effets indésirables

Les incidences des effets indésirables sont définies de la manière suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), Très rare ($1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| | | |
|--|--|--|
| Infections et infestations | Fréquent | candidose oro-pharyngée |
| 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 surrénale et retard de croissance** |
| Affections oculaires | Peu fréquent Fréquence indéterminée | Cataracte*. Vision floue (voir rubrique 4.4) glaucome |

| | | |
|---|------------------------|--|
| Affections psychiatriques | Peu fréquent Rare | Anxiété*, dépression* Agitation, nervosité, changements de comportement (principalement chez les enfants) |
| | Fréquence indéterminée | troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, l'agression |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | raucité de la voix, toux, irritation de la gorge |
| | Rare | Bronchospasme, dysphonie |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | irritation de la muqueuse buccale, difficultés de déglutition |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rare | ecchymoses (bleus), réactions cutanées, prurit, érythème |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent Rare | Contractures musculaires retard de croissance |
| Investigations | Très rare | diminution de la densité osseuse |
| Affections du système nerveux | Peu fréquent | tremblements |

* Référant à la description de certaines réactions indésirables : irritation de la peau du visage, cataracte, anxiété, dépression ci-dessous

** Référant à la population pédiatrique, ci-dessous

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

Dans le cadre des études contre placebo, des cas de cataracte ont été également rapportés peu fréquemment au sein du groupe traité par 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 ; celle des cas de dépression était de 0,67 % chez les patients recevant du 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 4643 patients atteints de BPCO traités par budésonide et 3643 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.

Un traitement par budésonide inhalé peut entraîner une infection à candida dans l'oropharynx. L'expérience a démontré qu'une infection à candida survient moins souvent lorsque l'inhalation est réalisée avant les repas et/ou lorsque le patient se rince la bouche après l'inhalation. Dans la plupart des cas, cette infection peut être traitée par une thérapie anti-fongique locale sans nécessiter l'arrêt du traitement par budésonide inhalé.

Il est généralement possible de prévenir la toux par l'inhalation d'un bêta-2 stimulant (p. ex. terbutaline) 5 à 10 minutes avant l'administration de Budesonid Sandoz.

Parfois, des signes ou des symptômes d'effets indésirables associés aux glucocorticoïdes systémiques peuvent survenir avec les glucocorticoïdes inhalés, probablement en fonction de la dose, de la durée d'exposition, de l'utilisation concomitante et antérieure de corticoïdes et de la sensibilité au cas par cas. Ceux-ci 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 à s'adapter au stress peut être altérée. Les effets systémiques décrits sont toutefois moins susceptibles de se produire 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.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes :

Un surdosage aigu de budésonide ne constitue généralement pas un problème clinique. Le seul effet délétère pouvant être escompté après une grande quantité d'inhalations sur une courte période de temps est une inhibition de la fonction corticale.

En cas d'utilisation chronique de très fortes doses, des effets tels qu'une atrophie importante du cortex, en plus d'une inhibition corticosurrénale, peuvent se produire.

Traitement :

Surdosage aigu : Il n'y a pas lieu d'instaurer des mesures d'urgence. Le traitement par budésonide sera poursuivi à la dose efficace la plus faible possible et la fonction corticosurrénalienne se rétablira automatiquement en 1 ou 2 jours.

Surdosage chronique : Le patient sera traité comme s'il était dépendant aux stéroïdes et il passera à une dose d'entretien adéquate d'un stéroïde systémique tel que la prednisolone. Lorsque son état sera stabilisé, il poursuivra le traitement par l'inhalation de budésonide à la dose recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, produit pour inhalation, glucocorticoïdes

Code ATC : R03BA02

Le budésonide est un glucocorticostéroïde doté d'un puissant effet anti-inflammatoire local.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis des glucocorticostéroïdes dans le traitement de l'asthme n'est pas encore pleinement expliqué. Les effets anti-inflammatoires (notamment sur les lymphocytes T, les éosinophiles et les mastocytes), comme l'inhibition de la libération des médiateurs inflammatoires et l'inhibition de la réponse immunitaire induite par la cytokine, sont probablement importants. La puissance du budésonide, mesurée par son affinité pour les récepteurs des glucocorticoides, est environ 15 fois supérieure à la puissance de la prednisolone.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique impliquant des patients asthmatiques chez lesquels du budésonide inhalé et oral a été comparé au placebo a souligné les effets statistiquement significatifs du budésonide inhalé, mais non du budésonide oral. L'effet thérapeutique de doses normalement utilisées de budésonide inhalé pourrait principalement s'expliquer par un effet direct exercé sur les voies respiratoires.

Le budésonide a démontré un effet anti-anaphylactique et anti-inflammatoire lors de tests de provocation menés chez des animaux de laboratoire et des patients. Cet effet s'est manifesté par une diminution de l'obstruction bronchique tant lors de la réaction allergique immédiate que lors de la réaction allergique tardive.

Il a également été démontré que le budésonide réduit la réactivité des voies aériennes à l'histamine et à la métacholine chez les patients hyperréactifs. Un traitement par budésonide inhalé a été utilisé pour prévenir efficacement l'asthme d'effort.

Influence sur la concentration de cortisol plasmatique :

Des études évaluant le budésonide inhalé chez des volontaires en bonne santé ont montré un effet dose-dépendant sur le cortisol plasmatique et urinaire. Aux doses recommandées, le budésonide inhalé exerce significativement moins d'effet sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisone, comme l'ont montré les tests à l'ACTH. Aucune modification cliniquement significative dans les valeurs du cortisol plasmatique ou dans la réponse à une stimulation à la corticotrophine n'a été observée lorsque le budésonide était administré à des doses allant jusqu'à 1600 µg par jour pendant 3 mois chez les adultes et jusqu'à 800 µg par jour chez les enfants. Un suivi à long terme d'une durée maximale de 52 semaines a confirmé qu'il n'y avait pas d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (HPA).

Population pédiatrique

Clinique – asthme

L'efficacité de Budesonid Sandoz a été évaluée dans un grand nombre d'études et on a démontré que Budesonid Sandoz est efficace aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant lorsqu'il est administré une ou deux fois par jour pour le traitement prophylactique de l'asthme persistant. Quelques exemples d'études représentatives sont exposés ci-dessous.

Clinique – croup

Plusieurs études menées chez des enfants atteints de croup ont comparé Budesonid Sandoz à un placebo. Des exemples d'études représentatives évaluant l'utilisation du budésonide pour le traitement des enfants atteints de croup sont exposés ci-dessous.

Efficacité chez les enfants atteints de croup léger à modéré

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez 87 enfants (âgés de 7 mois à 9 ans) admis à l'hôpital avec un diagnostic clinique de croup, a été réalisée afin de déterminer si Budesonid Sandoz améliore les scores de symptômes de croup ou raccourcit la durée du séjour hospitalier. Une dose initiale de Budesonid Sandoz (2 mg) ou du placebo a été administrée, suivie soit par 1 mg de budésonide, soit par le placebo toutes les 12 heures. Budesonid Sandoz a amélioré de manière statistiquement significative le score de croup à 12 et 24 heures, et à 2 heures chez les patients qui présentaient un score de symptômes de croup initial supérieur à 3. On a également constaté une diminution de 33% de la durée de séjour.

Efficacité chez les enfants atteints de croup modéré à sévère

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a comparé l'efficacité de Budesonid Sandoz à celle d'un placebo dans le traitement du croup chez 83 nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à 8 ans) admis à l'hôpital pour croup. Les patients ont reçu soit 2 mg de Budesonid Sandoz, soit le placebo toutes les 12 h pendant au maximum 36 h ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Le score total des symptômes de croup a été évalué à 0, 2, 6, 12, 24, 36 et 48 heures après la dose initiale. À 2 heures, le groupe Budesonid Sandoz et le groupe placebo présentaient une amélioration similaire du score des symptômes de croup, sans différence significative entre les deux groupes. À 6 heures, le score des symptômes de croup dans le groupe Budesonid Sandoz était amélioré de manière statistiquement significative par rapport au groupe placebo et cette amélioration par rapport au placebo était également évidente à 12 et à 24 heures.

Tant l'asthme que les glucocorticostéroïdes peuvent affecter la croissance (en termes de taille). L'effet de Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur sur la croissance (en termes de taille) a été étudié chez 519 enfants (âgés de 8 mois à 9 ans) au cours de trois études prospectives, randomisées et ouvertes (non en aveugle). Les études n'ont démontré aucune différence significative dans la croissance (en termes de taille) des enfants traités par Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur ou par une thérapie conventionnelle contre l'asthme. Deux études (N = 239 et 72 patients respectivement) ont mis en évidence une croissance supérieure de 7 mm et de 8 mm après un an de traitement par Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur par rapport à un traitement classique contre l'asthme (une différence statistiquement non significative), alors qu'une étude (N = 208) a souligné une croissance (en termes de taille) inférieure de 8 mm dans le groupe traité par Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur par comparaison au groupe recevant le traitement conventionnel contre l'asthme (différence statistiquement significative).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'adulte, la disponibilité systémique du budésonide après l'administration de Budesonid Sandoz 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. Le pic de concentration plasmatique, survenant environ 10 à 30 minutes après le début de la nébulisation est d'environ 4 nmol/l après une dose unique de 2 mg.

Distribution

Le budésonide présente un volume de distribution d'environ 3 l/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 85 à 90% en moyenne.

Biotransformation

Le budésonide subit, lors de son premier passage à travers le foie, un degré important (~ 90%) de biotransformation en métabolites dont l'activité glucocorticostéroïde est faible. 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 les CYP3A, une sous-famille du cytochrome P450.

Élimination

Les métabolites de budésonide sont excrétés tels quels ou sous forme conjuguée, principalement par voie rénale. On n'a pas détecté de budésonide sous forme inchangée dans les urines. Chez les adultes en bonne santé, la clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 litre/min) et la demi-vie terminale de budésonide après administration par voie intraveineuse est de 2 à 3 heures en moyenne.

Linéarité

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

Population pédiatrique

Chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans, la clairance systémique du budésonide est d'environ 0,5 l/min. Par kilo de poids corporel, la clairance est environ 50% plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est d'environ 2,3 heures chez les enfants asthmatiques, ce qui est quasi similaire à la durée observée chez les adultes sains.

Chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans, la disponibilité systémique du budésonide après l'administration de Budesonid Sandoz via un nébuliseur à jet (Pari LC Jet Plus® avec compresseur Pari Master®) est d'environ 6% de la dose nominale et de 26% de la dose délivrée au patient. La disponibilité systémique chez l'enfant équivaut à environ la moitié de celle observée chez l'adulte en bonne santé. 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

Les données précliniques issues des études de toxicité chronique, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les glucocorticoïdes, y compris le budésonide, ont produit des effets tératogènes chez l'animal, notamment une fente palatine et des anomalies du squelette. De tels effets ne sont pas susceptibles de se produire chez les humains exposés aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Acide citrique
Citrate de sodium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture du sachet-dose en aluminium, l'ampoule peut être conservée, scellée, pendant trois mois.

Utiliser l'ampoule dans les 12 heures suivant son ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en polyéthylène de faible densité contenant 2 ml de suspension pour nébuliseur.

Présentations: sachet-dose en aluminium trilaminé contenant 5, 20, 24, 40 (2x20) et 60 ampoules (sous films thermosoudés de 4, 5, 8,10 ou 12 ampoules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Budesonide suspension pour inhalation par nébuliseur peut être mélangé avec une solution salée à 0,9% et avec des solutions de terbutaline, de salbutamol, de cromoglycate de sodium ou de bromure d'ipratropium.

A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

Sandoz nv
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Belgique

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

Budesonid Sandoz 0,25 mg/ml: BE286167

Budesonid Sandoz 0,5 mg/ml: BE286176

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

05/2005

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

Date d'approbation: 06/2017