ANSM - Mis à jour le : 15/11/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BUDESONIDE SANDOZ 64 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une bouffée (dose) de pulvérisation nasale correspond à 0,05 ml de suspension et contient 64 microgrammes de budésonide.

Excipient à effet notoire : 0,06 mg de sorbate de potassium / 0,05 ml de suspension pour pulvérisation nasale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.

Suspension homogène blanche à blanchâtre

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans.

Traitement des symptômes de la polypose nasale de l'adulte.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

Réservé à l'administration par voie nasale.

La posologie sera adaptée individuellement en fonction de l'état clinique. Il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

La durée du traitement par BUDESONIDE SANDOZ doit être limitée à la période d'exposition à l'allergène et dépend de la nature et des caractéristiques de l'allergène. Une utilisation régulière est recommandée pour obtenir un effet thérapeutique optimal.

**Rhinite allergique**

*Dose initiale*

Adultes, Adolescents et enfants à partir de 6 ans :

La posologie initiale préconisée est de 256 microgrammes par jour, administrés en 2 prises par jour matin et soir ou en une prise par jour le matin.

Soit, BUDESONIDE SANDOZ :

- 2 pulvérisations dans chaque narine le matin,

ou

- 1 pulvérisation dans chaque narine le matin et le soir.

Chez l'enfant, le traitement sera administré sous la surveillance d'un adulte.

L'avis d'un spécialiste pédiatre est requis pour tout traitement chez l'enfant pendant plus de 2 mois par an.

Il peut être nécessaire d'ajouter un traitement complémentaire pour traiter les symptômes oculaires liés à l'allergie.

*Dose d'entretien*

L'effet clinique optimal apparaît en 1 à 2 semaines environ.

Il convient ensuite de rechercher la dose minimale efficace assurant le contrôle des symptômes.

Il n'est pas obtenu d'augmentation de l'efficacité avec les doses dépassant 256 microgrammes par jour.

**Polypes nasaux**

Traitement symptomatique des polypes nasaux chez l'adulte :

La dose préconisée pour le traitement de la polypose nasale est de 256 microgrammes par jour, administrés en une prise par jour le matin ou en 2 prises matin et soir.

Soit, BUDESONIDE SANDOZ :

- 2 pulvérisations dans chaque narine le matin,

ou

- 1 pulvérisation dans chaque narine le matin et le soir.

Lorsque l'effet thérapeutique est obtenu, il convient de rechercher la dose minimale efficace.

**Mode d'administration**

1. Il convient de se moucher doucement avant administration, afin d'assurer la perméabilité des voies nasales,

2. Agiter le flacon (figure 1). Retirer le capuchon de protection.

Figure 1.

3. Maintenir le flacon vertical comme indiqué dans la figure 2 (ci-dessous). Avant d'utiliser BUDESONIDE SANDOZ pour la première fois, l'embout nasal devra être amorcé (c'est-à-dire rempli de la suspension). Exercer une pression sur l'embout plusieurs fois de suite (5-10 fois) pour pomper le produit et produire la pulvérisation d'un brouillard homogène dans l'air. L'effet d'amorçage persiste environ 24 heures. Au-delà, l'embout doit être réamorcé. Si BUDESONIDE SANDOZ est utilisé dans un intervalle plus court, il suffit de libérer une pulvérisation dans l'air avant d'administrer le traitement dans les narines.

Figure 2.

4. Introduire l'extrémité de l'embout dans chaque narine (voir figure 3 ci-dessous). Effectuer une pulvérisation (ou plusieurs selon la prescription médicale). L'opération sera répétée de la même

façon dans la narine controlatérale.

Remarque : il n'est pas nécessaire d'inspirer en même temps que la pulvérisation du produit.

Figure 3.

5. Essuyer l'embout avec un tissu propre et remettre le bouchon de protection.
6. La flacon sera conservé en position verticale.

*Nettoyage de la pompe de BUDESONIDE SANDOZ*

L'embout en plastique de la pompe de BUDESONIDE SANDOZ doit être nettoyé régulièrement, et à chaque fois qu'il survient un défaut de fonctionnement du pulvérisateur. Dans ce cas, il convient avant tout de vérifier que l'embout est bien amorcé (voir plus haut comment amorcer l'embout). Si, après l'amorçage, la pulvérisation n'apparaît toujours pas, il convient de nettoyer l'embout selon les instructions suivantes :

- Retirer l'embout en plastique avec un tissu propre et le laver à l'eau (pas trop chaude).
- Rincer soigneusement l'embout, le sécher et le remettre sur le flacon.
- Ne jamais essayer de déboucher l'embout avec une aiguille ou un objet pointu.
- Après le nettoyage de l'embout, celui-ci devra être réamorcé (rempli de la suspension) avant son utilisation.

**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**

Le risque d’effets systémiques, de freination cortico-surrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d’administration concomitante d’une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes par voie nasale, en particulier avec des doses élevées, en cas de prescription prolongée, en association avec un traitement additionnel ou antérieur par des corticoïdes et dus à des facteurs individuels. Ces effets sont susceptibles de se manifester moins fréquemment par rapport à une administration de corticoïdes par voie orale et peuvent varier d’un patient à l’autre, selon la forme pharmaceutique. Ces effets systémiques peuvent potentiellement inclure un syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, un amincissement cutané, des hématomes sous-cutanés, une insuffisance surrénale, un retard de la croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité osseuse, une cataracte, un glaucome et, de manière plus rare, des effets psychologiques et comportementaux divers, tels qu’une hyperactivité psychomotrice, des troubles de sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (particulièrement chez les enfants).

L'administration de corticoïdes par voie nasale à des doses supérieures à celles préconisées peut provoquer une insuffisance surrénale cliniquement significative. Si un patient a reçu une corticothérapie prolongée à fortes doses, un traitement corticoïde de substitution par voie systémique doit être envisagé pendant une période de stress ou en cas de chirurgie.

Les glucocorticoïdes peuvent augmenter la glycémie. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription chez des patients diabétiques.

En cas d'infections nasales bactériennes ou fongiques, le budésonide par voie nasale ne doit pas être utilisé sans que soit instauré un traitement antibactérien ou antifongique concomitant.

En cas de traitement continu prolongé, des examens réguliers de la muqueuse nasale sont recommandés par exemple tous les 6 mois. La constatation d'une atrophie de la muqueuse doit conduire à la diminution des doses de corticoïdes locaux.

L'insuffisance hépatique influence la pharmacocinétique des corticostéroïdes. L'insuffisance hépatique sévère influence la pharmacocinétique, y compris l'élimination du budésonide administré par voie orale, ce qui entraîne une augmentation de la disponibilité systémique et une réduction de la capacité d'élimination. Cependant, la pharmacocinétique du budésonide administré par voie intraveineuse chez les volontaires sains et les patients atteints de cirrhose du foie est approximativement la même. La prise en compte des effets systémiques potentiels peut être nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère. Cependant, ceci est d'une pertinence clinique limitée pour le budésonide en spray nasal, car seul un contenu oral relativement faible est disponible au niveau systémique après administration nasale.

L'administration de budésonide par voie nasale n'est pas recommandée chez les patients sujets aux épistaxis et en cas d'herpès buccal, nasale ou ophtalmique.

L'administration de budésonide par voie nasale n'est pas recommandée chez les patients présentant une ulcération nasale ou ayant subi une intervention chirurgicale récente ou un traumatisme nasal, tant que la disparition des lésions n'est pas complète.

La perméabilité des fosses nasales doit être assurée pour la diffusion optimale du budésonide dans les fosses nasales. En avertir le patient en lui conseillant de se moucher avant chaque instillation.

Une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongique ou virale des voies respiratoires.

Tout contact avec une personne ayant contracté la tuberculose, la rougeole ou la varicelle est à prendre en compte lors de l'instauration du traitement.

Le patient doit être informé que l'effet optimal est atteint après plusieurs jours de traitement. Le traitement de la rhinite saisonnière sera, si possible, débuté un peu avant l'exposition aux allergènes.

Les glucocorticoïdes peuvent augmenter la pression intra-oculaire. Les patients atteints de glaucome ou ceux ayant des antécédents familiaux de glaucome doivent donc être étroitement surveillés pendant la prise de ce médicament

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale.

Si le patient présente des symptômes comme une vision floue ou d'autres troubles de la vision, il doit en référer à son ophtalmologue afin de rechercher les possibles causes de ces troubles, pouvant être une cataracte, un glaucome ou une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC), déjà décrits après usage de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Un examen ophtalmologique est également requis en cas d'infection oculaire.

Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple, dermatite de contact).

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

**Population pédiatrique**

Les effets à long terme des glucocorticostéroïdes administrés aux enfants par voie nasale ne sont pas totalement connus. Les médecins doivent étroitement surveiller la croissance des enfants traités à long terme par des glucocorticostéroïdes, quelle que soit la voie d'administration et doivent évaluer les bénéfices thérapeutiques de ce traitement par rapport au risque de retard de croissance.

Un retard de croissance a été décrit chez des enfants ayant reçu des corticoïdes par voie nasale aux doses thérapeutiques. Par conséquent, la taille des enfants devra être régulièrement surveillée en cas d'administration prolongée de corticoïdes par voie nasale. En cas de ralentissement staturo-pondéral, le traitement doit être réévalué et la dose minimale efficace assurant un contrôle des symptômes devra être recherchée. De plus, un avis pédiatrique spécialisé est recommandé.

**Changement de la voie d'administration systémique**

La prudence est recommandée lors du transfert d'une corticothérapie systémique à BUDESONIDE SANDOZ, suspension pour pulvérisation nasale, s'il y a une quelconque raison de penser que la fonction surrénalienne du patient puisse être altérée.

**Sportifs**

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôle anti-dopage.

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

Le budésonide n'a pas montré d'interaction avec d'autres substances destinées au traitement de la rhinite.

Le budésonide est principalement métabolisé par le CYP3A4, une sous-famille du cytochrome P450. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. : produits contenant du cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH tels que saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, ritonavir, bocéprévir) peuvent donc augmenter l'exposition systémique au budésonide de plusieurs fois. En l'absence de données permettant de supporter une recommandation posologique, l'association doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle entre les traitements doit être aussi long que possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée. Dans le contexte d'un traitement à court terme, ceci a une signification clinique limitée.

En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée : augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne. Préférer un corticoïde non métabolisé.

L'administration concomitante de cimétidine et de budésonide peut entraîner une légère élévation de la concentration plasmatique de budésonide, laquelle n'a toutefois aucune signification clinique.

Des concentrations plasmatiques élevées et des effets plus marqués des corticostéroïdes ont été observés chez les femmes traitées également avec des œstrogènes ou des contraceptifs oraux, mais de tels effets n'ont pas été observés lors de l'administration concomitante de budésonide et de contraceptifs oraux à faible dose.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris des produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effet secondaire systémique. 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.

Comme la fonction surrénalienne peut être supprimée, un test de stimulation à l'ACTH pour diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut donner des faux résultats (valeurs faibles).

**Associations à prendre en compte**

**+ Acide acétylsalicylique**

Majoration du risque hémorragique. Association à prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (>= 500 mg par prise et/ou 3 g par jour).

**+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

**+ Fluoroquinolones**

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

**+ Héparines**

Augmentation du risque hémorragique.

**Précautions d'emploi**

**+ Anticoagulants oraux**

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, avec les antivitamines K, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

**+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

**+ Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

**+ Inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

**+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants**

Diminution de l'absorption du budésonide.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Les résultats des études épidémiologiques prospectives et post-commercialisation mondiale n'indiquent pas de risques accrus pour la plupart des malformations congénitales dues à l'utilisation du budésonide par voie inhalée ou nasale au début de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Comme avec les autres médicaments, l’administration de budésonide durant la grossesse exige de mettre en balance les avantages pour la mère et les risques pour le fœtus.

L’utilisation du budésonide devra être aussi courte que possible.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il peut être justifié d’observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

**Allaitement**

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques de budésonide, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité (voir rubrique 5.2).

Cependant, le retentissement biologique ou clinique d’un traitement maternel de longue durée n’est pas évalué à ce jour.

En conséquence, l’allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l’allaitement est à éviter.

**Fertilité**

Il n'y a aucune preuve que le budésonide administré par voie intranasale ait un effet sur la fertilité.

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

Le budésonide par voie nasale n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### 4.8. Effets indésirables

Après une corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale), l'administration de budésonide par voie nasale est susceptible de démasquer des pathologies sous-jacentes dont les symptômes étaient auparavant contrôlés par la corticothérapie systémique comme, par exemple, une conjonctivite ou une dermatite allergiques. Un traitement spécifique pourra alors être ajouté si nécessaire.

Dans de rares cas, des signes et des symptômes d’effets indésirables liés aux corticoïdes peuvent apparaitre avec les corticoïdes par voie nasale, cela dépend probablement de la dose, du temps d’exposition, d’une exposition concomitante ou antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle. Les effets indésirables ont été définis de la façon suivante :

- très fréquents (?1/10),
- fréquents (?1/100 à 1/10),
- peu fréquents (?1/1 000 à 1/100),
- rares (?1/10 000 à 1/1 000),

- très rares (1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence basée sur 1) Effets indésirables rapportés lors d'études cliniques ou d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand la fréquence ne peut être estimée, la catégorie de fréquence mentionnée est « fréquence indéterminée ».

| **Classe de système d'organes** | **Fréquence** | **Effets indésirables** |
|---|---|---|
| **Affections du système immunitaire** | Peu fréquent | réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée (érythème, urticaire, rash cutané, prurit, dermatite, angiœdème) |
| | Rare | réactions anaphylactiques |
| **Affections endocriniennes** | Rare | signes et symptômes d'effets corticostéroïdes de type systémique incluant insuffisance surrénale et retard de croissance chez les enfants (voir rubrique 4.4) |
| **Affections du système nerveux** | Indéterminée | Maux de tête |
| **Affections oculaires** | Rare | vision floue (voir rubrique 4.4), pression oculaire augmentée |
| | Indéterminée | glaucome, cataracte (en cas de traitement au long cours) |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | Fréquent | effets locaux tels que inconfort nasal (irritation nasale), sécrétions hémorragiques nasales légères, épistaxis (immédiatement après l'application), sécheresse de la muqueuse nasale, douleurs oropharyngées |
| | Rare | ulcération nasale, perforation du septum nasal, dysphonie |
| **Affections de la peau et du tissus sous-cutané** | Rare | Ecchymoses |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | Peu fréquent | contracture musculaire |
| | Rare | ostéoporose (en cas de traitement au long cours) |

| | | |
|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Indéterminée | Candidoses nasales et oropharyngées |

**Infections à *Candida albicans***

Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à *Candida albicans* lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

**Effets systémiques**

Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes par voie nasale (voir rubrique 4.4).

Le risque d'insuffisance surrénale latente après administration prolongée devra être considéré (voir rubrique 4.4).

**Population pédiatrique**

Des cas de retard de croissance ont été rapportés chez les enfants sous corticothérapie par voie nasale. En raison du risque de retard de croissance dans la population pédiatrique, la croissance doit être surveillée comme décrit dans 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

## 4.9. Surdosage

Même en cas d'administration du contenu entier du flacon en une seule fois, le risque d'intoxication aiguë par le budésonide par voie nasale est improbable. Un surdosage aigu avec le budésonide ne devrait pas être cliniquement pertinent.

L'administration de doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) pendant une période prolongée (plusieurs mois) peut être à l'origine d'effets secondaires.

Un surdosage au long cours pourrait entraîner une freination hypophyso-surrénalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement qui doit être progressif.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : DECONGESTIONNANTS ET AUTRES PREPARATIONS NASALES A USAGE TOPIQUE, CORTICOIDES, Code ATC: R01AD05.**

Administré par voie nasale, le budésonide est un glucocorticoïde qui exerce un effet topique anti-inflammatoire puissant sur la muqueuse nasale avec une faible exposition systémique.

L'instillation nasale de budésonide dans les polypes nasaux améliore les symptômes et réduit le volume des polypes mais il n'a pas été démontré qu'elle réduisait la nécessité d'une polypectomie nasale ou qu'elle prévenait la récurrence des polypes.

Les corticostéroïdes ont montré un large éventail d'activités inhibitrices contre plusieurs types de cellules (par exemple, les mastocytes, les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes) et de médiateurs (par exemple, l'histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et les cytokines) impliqués dans l'inflammation allergique médiée. Ils inhibent aussi des cytokines, des leucotriènes et des chimiokines (par exemple l'IL-1 à IL-6, RANTES, le TNF-?, IFN ?-et GM-CSF), qui sont sécrétées par les cellules inflammatoires. Le budésonide se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes formant un complexe qui agit comme un facteur de transcription soit en inhibant les médiateurs pro-inflammatoires ou en stimulant l'expression de médiateurs anti-inflammatoires. On considère qu'ils y ont environ 10 à 100 gènes répondant aux stéroïdes par cellule.

## Population pédiatrique

### Efficacité clinique

L'efficacité thérapeutique de budésonide par voie nasale suspension pour pulvérisation nasale a été évaluée chez plusieurs milliers d'adultes et d'enfants. La plupart des études ont été menées avec des doses de budésonide par voie nasale de 32 à 256 µg une fois par jour. Des exemples d'études représentatives ayant évalué l'utilisation du budésonide pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle chez les enfants sont fournis ci-dessous. Le critère principal d'efficacité était le score combiné des symptômes nasaux (CNSS), qui est la somme des scores individuels de trois symptômes nasaux (congestion, écoulement nasal et éternuements) chacun évalué sur une échelle de 0-3).

### Rhinite allergique saisonnière

Une étude de 2 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles a évalué l'efficacité et la tolérance du budésonide en pulvérisation nasale dosé à 16, 32 et 64 µg une fois par jour chez 400 enfants (âgés de 2 à 5 ans) souffrant de rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle). Une réduction marquée du CNSS a été observée dans tous les groupes de traitement, y compris le groupe placebo. La différence entre les traitements par budésonide en pulvérisation nasale dosé à 64 µg et placebo n'était pas statistiquement significative.

### Rhinite allergique perannuelle

Une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles a évalué l'efficacité et la tolérance du budésonide en pulvérisation nasale dosé à 128 µg une fois par jour chez 202 enfants (âgés de 6 à 16 ans) souffrant de rhinite allergique perannuelle. Les critères principaux d'efficacité étaient le score combiné des symptômes nasaux (SCSN) et les valeurs de mesure inspiratoire du débit nasal de pointe (PNIF), Une amélioration statistiquement significative du CNSS et du PNIF a été observée pour le budésonide en pulvérisation nasale par rapport au placebo.

### Tolérance clinique

Dans une étude de croissance randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, 229 enfants prépubères âgés de 4 ans à 8 ans ont reçu 64 µg de budésonide en pulvérisation nasale une fois par jour ou un placebo pendant 12 mois après une période de référence de 6 mois. Dans cette étude, la vitesse de croissance était similaire entre les groupes de traitement budésonide en pulvérisation nasale et placebo après 12 mois de traitement : la différence moyenne de vitesse de croissance (placebo - budésonide en pulvérisation nasale) était de 0,27 cm/an (intervalle de confiance 95 % : -0,07 à 0,62).

**Influence de la concentration plasmatique de cortisol :**

Aux doses recommandées, le budésonide en pulvérisation nasale n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives des concentrations basales de cortisol plasmatique ou de la stimulation à l'ACTH. Chez les volontaires sains une suppression dose-dépendante des concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol a été observée après l'administration à court terme de budésonide en pulvérisation nasale.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'administration nasale de budésonide dans les rhinites saisonnières et chroniques entraîne non seulement une absorption par la muqueuse nasale, mais également une absorption gastro-intestinale de la substance active, car les principes actifs sont avalés avec une production accrue de mucus dans le nez. La fraction avalée conduit à des taux plasmatiques très bas en raison de l'effet élevé de premier passage du budésonide.

La biodisponibilité systémique du budésonide représente 33 % de la dose administrée par voie intranasale. Chez l'adulte, après administration de 256 microgrammes de budésonide, la concentration plasmatique maximale ($C_{max}$) est atteinte en 0,7 heures et s'élève à 0,64 nmol/L. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques après administration de 256 microgrammes de budésonide est de 2,7 nmol*h/L chez l'adulte.

### Distribution

Le volume de distribution du budésonide est d'environ 3 L/kg. La liaison aux protéines est de 85-90 %.

### Biotransformation

Le budésonide subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et intense (90 %), qui le transforme en métabolites ayant une plus faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6?-hydroxybudésonide et la 16?-hydroxyprednisolone, représente moins de 1 % de celle du budésonide. Le budésonide est principalement métabolisé par l'iso-enzyme CYP3A4, une sous-famille du cytochrome P450. Le budésonide ne subit pas d’inactivation par métabolisme local dans le nez.

### Elimination

Les métabolites sont excrétés en tant que tel ou sous forme conjuguée principalement par les reins. Il n’a pas été détecté de budésonide sous forme intacte dans l'urine. Le budésonide a une clairance systémique élevée (environ 1,2 L/min) et sa demi-vie plasmatique après administration par voie intraveineuse est en moyenne de 2 à 3 heures et 1,5 heure chez les enfants.

### Linéarité

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

### Population pédiatrique

Le budésonide a une clairance systémique d'environ 0,5 L/min chez les enfants asthmatiques de 4 à 6 ans. Par kg de poids corporel, les enfants ont une clairance d'environ 50 % plus importante que celle des adultes. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est d'environ 2,3 heures chez les enfants asthmatiques. C’est environ la même que chez les adultes sains. L'aire

sous la courbe (ASC) après administration de 256 microgrammes de budésonide avec du budésonide par voie nasale est de 5,5 nmol*h/L chez les enfants, ce qui indique une exposition systémique aux glucocorticostéroïdes plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Aux doses cliniquement recommandées, la pharmacocinétique du budésonide est proportionnelle à la dose et l'exposition plasmatique est corrélée au poids du patient. Par conséquent cela devrait être pris en compte lors de l'établissement de la posologie pédiatrique.

**Populations particulières (allaitement)**

Le traitement d'entretien par budésonide inhalé (200 ou 400 µg deux fois par jour) chez les femmes asthmatiques qui allaitent entraîne une exposition systémique négligeable au budésonide chez les nourrissons allaités. Dans une étude pharmacocinétique, la dose journalière estimée chez le nourrisson était de 0,3 % de la dose journalière maternelle pour les deux niveaux de dose, et la concentration plasmatique moyenne chez le nourrisson a été estimée à 1/600e des concentrations observées dans le plasma maternel, en supposant une biodisponibilité orale complète chez le nourrisson. Les concentrations de budésonide dans les échantillons de plasma des nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de quantification.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicité chronique, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

Il a été montré que le budésonide administré par voie orale augmentait l’incidence de tumeurs hépatiques chez le rat mâle à des doses de 25 microgrammes/kg/jour. Ces effets ont également été observés lors d’une étude de suivi au long cours réalisée avec d’autres corticoïdes (prednisolone et triamcinolone acétonide) ; ils sont donc considérés comme étant des effets de classe liés à l’administration de corticoïdes.

Les glucocorticoïdes, dont le budésonide, ont des effets tératogènes chez l'animal, notamment des fentes palatines et des anomalies osseuses. Il est peu probable que des effets de ce type apparaissent chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Le budésonide n’a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Cellulose dispersible (cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, (89 : 11, m/m)), polysorbate 80, sorbate de potassium (E 202), glucose anhydre, édétate disodique, acide chlorhydrique concentré, acide ascorbique (E 300), eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

18 mois.

Après la première ouverture : 3 mois.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

120 doses en flacon en verre ambré de type III muni d'une pompe nasale et d'un embout nasal (polypropylène).

Boîte de 1 (1x10 ml), 3 (3x10 ml) ou 10(10x10 ml) flacons de 120 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

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

#### 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SANDOZ**

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 398 887 4 3 : 120 doses en flacon avec pompe et embout nasal. Boîte de 1.
- 34009 398 888 0 4 : 120 doses en flacon avec pompe et embout nasal. Boîte de 3.
- 34009 576 454 1 0 : 120 doses en flacon avec pompe et embout nasal. Boîte de 10.

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.