ANSM - Mis à jour le : 25/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUDESONIDE SANDOZ 0,5 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide..... 0,50 mg

Pour un récipient unidose de 2 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation par nébuliseur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

BUDESONIDE SANDOZ, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, est indiqué :

- en traitement de fond de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels :

Adulte : 0,5 mg à 4 mg par jour.

Enfant : 0,25 mg à 2 mg par jour. La dose de 2 mg est réservée au traitement de l'asthme sévère.

Les administrations sont habituellement réparties en 2 séances de nébulisation par jour. Une dose quotidienne allant jusqu'à 1 mg peut être administrée en une seule séance de nébulisation par jour.

Après plusieurs jours (ou semaines) de traitement initial, lorsque l'état clinique est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, la dose quotidienne pourra être administrée en une séance de nébulisation par jour, si ce rythme d'administration favorise l'observance du traitement.

En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être à nouveau augmentés.

Chez les enfants de moins de 5 ans présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques, l'administration de budésonide inhalé en cure de 2 à 3 mois peut être envisagée dans le but de déterminer s'il s'agit d'un asthme. Une amélioration significative des symptômes sous traitement corticoïde et leur réapparition lors de l'arrêt du traitement doit faire évoquer le diagnostic d'asthme. Le traitement par BUDESONIDE SANDOZ, en nébulisation devra être arrêté si aucun bénéfice clinique n'est observé dans les 2-3 mois. Sauf si le diagnostic d'asthme est confirmé, le traitement par budésonide ne doit pas être maintenu plus de 3 mois pour éviter une exposition prolongée injustifiée (voir rubrique 4.4.et 4.8).

Mode d'administration

Cette suspension de budésonide doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur) à air comprimé (ou pneumatique). Les générateurs ultrasoniques ne sont pas recommandés car ils peuvent ne pas être adaptés pour une administration correcte de ce médicament.

NE PAS INJECTER- NE PAS AVALER.

La suspension de BUDESONIDE SANDOZ est prête à l'emploi.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent suivre attentivement les instructions du fabricant pour l'utilisation et l'entretien de l'appareil de nébulisation.

Un volume de remplissage de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs. Si nécessaire, compléter au volume recommandé avec du sérum physiologique stérile.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres par minute) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la suspension inutilisée restant dans l'unidose entamée ou dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche après chaque séance de nébulisation afin de diminuer le risque de candidose oro-pharyngée et de se rincer le visage à l'eau en cas d'utilisation d'un masque facial afin de diminuer le risque d'irritations locales cutanées au niveau 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

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

Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2-mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta 2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta 2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

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

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

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

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.

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

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les patients sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) 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) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie générale.

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparait habituellement pendant la 1ère année de traitement. Des études à long terme en pratique clinique suggèrent que les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent en moyenne leur taille adulte prédite. Toutefois, dans une étude clinique à long terme menée en double aveugle, dans laquelle la dose administrée de budésonide inhalé n'était généralement pas ajustée à la dose minimale efficace, les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé ont atteint une taille adulte en moyenne de 1,2 cm de moins que ceux randomisés sous placebo. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé.

Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.

La décision d'instaurer un traitement inhalé par budésonide chez l'enfant jusqu'à 5 ans présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques doit tenir compte de la sévérité et de la fréquence des épisodes de sibilances. Un suivi régulier est essentiel afin de réévaluer la réponse au traitement. Si aucun bénéfice clinique n'est observé sous traitement dans les 2-3 mois, ou si le diagnostic d'asthme n'est pas confirmé, le traitement par budésonide doit être arrêté afin d'éviter une exposition prolongée non justifiée aux corticoïdes inhalés et les risques associés de retard de croissance (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.8.).

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

Associations à prendre en compte

+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs des protéases boostés par ritonavir

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques. Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement de l'asthme adéquat pendant la grossesse.

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

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel.

Toutefois, une étude de pharmacocinétique a montré qu'après administration de budésonide inhalé aux doses de 200 ou 400 µg deux fois par jour, l'exposition systémique au budésonide chez les enfants allaités était négligeable. A doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité.

Le budésonide peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

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

Le budésonide par voie inhalée n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que :

- très fréquent (?1/10) ;
- fréquent (?1/100, 1/10) ;
- peu fréquent (?1/1 000, 1/100) ;
- rare (?1/10 000, 1/1 000) ;
- très rare (1/10 000) ;
- indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

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

Description de l'effet indésirable : irritation cutanée au niveau du visage

Des cas d'irritation du visage ont été décrits lors de l'utilisation d'un masque facial pour la nébulisation. Il est recommandé de rincer le visage à l'eau après une séance de nébulisation utilisant un masque facial.

Effets systémiques

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

*** Population pédiatrique**

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

Un surdosage aigu en budésonide inhalé ne devrait pas avoir d'impact clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOIDES PAR VOIE INHALEE, ANTI-ASTHMATIQUES, Code ATC : R03BA02.

(R: Système respiratoire)

Le budésonide, en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 µg/24 heures. Les études chez les volontaires sains avec budésonide ont montré un effet dose-dépendant sur les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol. Aux doses recommandées, après un test à l'ACTH, le budésonide entraîne significativement moins d'effets sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisolone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'adulte, la biodisponibilité systémique du budésonide après administration de budésonide suspension pour inhalation par nébuliseur au moyen d'un nébuliseur à air comprimé est d'environ 15 % de la dose nominale et 40 à 70 % de la dose effectivement délivrée aux patients. Une faible fraction de la quantité de budésonide circulant provient du médicament dégluti. La concentration maximale atteinte environ 10 à 30 minutes après le début de la nébulisation est d'environ 4 nmol/L pour une dose administrée de 2 mg.

Distribution

Le budésonide a un volume de distribution de 3 litres/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.

Biotransformation

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (~ 90 %) avec transformation en métabolites pratiquement dénués d'activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites principaux, 6-?-hydroxybudésonide et 16-?-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 %.

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP450 3A.

Elimination

Les métabolites du budésonide sont excrétés dans les urines, en partie sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée. La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 L/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique du budésonide est linéaire aux doses thérapeutiques préconisées.

Population pédiatrique

La clairance plasmatique du budésonide est d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques. Elle est environ 50 % plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2 à 3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain.

Après administration de budésonide suspension pour inhalation par nébuliseur à l'aide d'un nébuliseur à air comprimé (Pari LC Jet Plus muni d'un compresseur Pari Master), la biodisponibilité systémique chez des enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans est d'environ 6 % de la dose nominale et 26 % de la dose délivrée soit une biodisponibilité systémique environ 50% de celle observée chez l'adulte sain. L'exposition systémique du budésonide (C_{max} et ASC) après administration par nébulisation d'une dose unique de 1 mg à des enfants âgés de 4 à 6 ans est comparable à celle observée chez des adultes sains.

Interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 :

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques).

Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polysorbate 80, édétate disodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.
Conserver les récipients unidoses dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîtes de 10, 20, 24, 50, 60 ou 100.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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 367 213 1 9 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 10.
- 34009 367 214 8 7 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 20.
- 34009 367 215 4 8 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 24.
- 34009 367 216 0 9 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 50.
- 34009 367 217 7 7 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 60.
- 34009 566 081 8 8 : 2 ml en récipient unidose (PEBD). Boîte de 100.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I