



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

budésonide
**BUDESONIDE MYLAN 0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml,
suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose**

Nouvelle indication d'un générique

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence : PULMICORT.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités BUDESONIDE MYLAN dans le cadre d'une procédure d'harmonisation européenne des RCP des glucocorticoïdes inhalés par nébulisation, à la demande de la Commission Européenne. L'indication de BUDESONIDE MYLAN initialement limitée aux enfants ayant un asthme persistant sévère a été étendue (cf. annexe) :

- aux adultes et aux adolescents quel que soit le stade de sévérité de l'asthme
- et aux enfants quel que soit le stade de l'asthme.

BUDESONIDE MYLAN est un générique de PULMICORT. Les modifications du RCP de BUDESONIDE MYLAN sont similaires à celles de **PULMICORT (cf. avis de la Commission du 11 décembre 2019)**.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« BUDESONIDE MYLAN 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. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par BUDESONIDE MYLAN est important dans le nouveau libellé d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le nouveau libellé d'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence : PULMICORT.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020
Présentations concernées	<u>BUDESONIDE MYLAN 0,5 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose</u> 20 récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) de 2 ml (CIP : 34009 220 928 2 9) <u>BUDESONIDE MYLAN 1 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose</u> 20 récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) de 2 ml (CIP : 34009 220 929 9 7)
Demandeur	MYLAN SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 10/04/2012 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03BA02

06 RCP BUDESONIDE MYLAN 0,5 MG/2 ML ET 1 MG/2 ML, SUSPENSION POUR INHALATION PAR NEBULISEUR EN RECIPIENT UNIDOSE

RCP avant	RCP actuellement approuvé
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère* de l'enfant, lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés.</p> <p>*L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %. La variabilité du DEP s'évalue sur la journée (DEP du soir - DEP du matin) / 1/2 (DEP du soir + DEP du matin) ou sur une semaine.</p> <p>NB : l'administration de budésonide à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée <u>à l'enfant et en particulier au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'administration tels que le Turbuhaler ou le flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté.</u></p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>BUDESONIDE MYLAN 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.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Patients cortico-dépendants</p> <p>Le traitement par budésonide permet de remplacer ou de réduire considérablement la dose de glucocorticostéroïdes oraux tout en maintenant le contrôle de l'asthme.</p> <p>Lorsque le passage d'un traitement par des stéroïdes oraux à un traitement par budésonide est initié, le patient doit être dans une phase relativement stable. Une forte dose de budésonide est administrée en association avec le stéroïde oral déjà utilisé pendant environ 10 jours. La dose orale du stéroïde doit ensuite être progressivement réduite (par exemple, de 2,5 mg de prednisolone ou l'équivalent</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.</p> <p>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.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>chaque mois) au niveau le plus faible possible. Chez de nombreux patients, il est possible de remplacer entièrement la dose de glucocorticostéroïdes oraux par du budésonide inhalé. Pour plus d'informations sur l'arrêt des corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 0,5 mg à 2 mg par jour répartis en 2 séances de nébulisation par jour.</p> <p>Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement 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 d'aérosolthérapie par jour, si ce rythme d'administration favorise la compliance au traitement.</p> <p>En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.</p> <p>La suspension contenue dans l'unidose est stérile. La quantité inutilisée restant dans l'unidose entamée doit être jetée.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>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 budésonide.</p> <p>NE PAS INJECTER- NE PAS AVALER.</p> <p>La suspension de budésonide est prête à l'emploi.</p> <p>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.</p> <p>Le mélange obtenu est pulsé par débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres par minutes) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.</p> <p>La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.</p>	<p>Les administrations sont habituellement réparties en 2 séances de nébulisation par jour. Une dose quotidienne allant jusqu'à 1mg peut être administrée en une seule séance de nébulisation par jour.</p> <p>La suspension contenue dans l'unidose est stérile. La quantité inutilisée restant dans l'unidose entamée doit être jetée.</p> <p>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 la compliance au traitement.</p> <p>En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.</p> <p>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 MYLAN, 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).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>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 BUDESONIDE MYLAN.</p> <p>NE PAS INJECTER – NE PAS AVALER</p> <p>La suspension de BUDESONIDE MYLAN est prête à l'emploi.</p> <p>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.</p> <p>Le mélange obtenu est pulsé par débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres par minutes) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.</p> <p>La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>Après inhalation, la suspension inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.</p> <p>Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche après chaque séance de nébulisation afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée 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.</p>	<p>Après inhalation, la suspension inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.</p> <p>Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche après chaque séance de nébulisation afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée 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.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p>	<p>4.3. Contre-indications</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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.</p> <p>Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un <u>bronchodilatateur bêta2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée</u> pour traiter les symptômes aigus.</p> <p>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 bêta2 mimétique.</p> <p>Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre 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.</p> <p>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.</p> <p>Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparaît habituellement pendant la 1^{ère} 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</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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.</p> <p>Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un <u>bronchodilatateur bêta2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée</u> pour traiter les symptômes aigus.</p> <p>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 bêta2 mimétique.</p> <p>Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre 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.</p> <p>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.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.</p> <p>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.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les patients sous corticothérapie orale au <u>long cours</u> (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.</p> <p>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 situation de stress sévère.</p> <p>Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë 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.</p> <p>Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entraîner 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.</p> <p>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.</p>	<p>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 situation de stress sévère.</p> <p>Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë 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.</p> <p>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.</p> <p>Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entraîner 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.</p> <p>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.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (voir également rubrique 4.2).</p> <p>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 budésonide devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 des contrôles antidopage.</p>	<p>La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (voir également rubrique 4.2).</p> <p>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 budésonide devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 des contrôles antidopage.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparaît habituellement pendant la 1^{ère} 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.</p> <p>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</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
	<p>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.</p> <p>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.).</p>
<p>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</p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p>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, télichromycine, 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.).</p> <p>Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A, y compris de 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.</p> <p>Comme la fonction surrénalienne peut être supprimée, un test de stimulation à l'ACTH pour le diagnostic de l'insuffisance hypophysaire pourrait montrer de faux résultats (valeurs faibles).</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations à prendre en compte Ritonavir, kétoconazole, itraconazole</p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p>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, télichromycine, 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.).</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé												
<p>Grossesse La plupart des études épidémiologiques prospectives et des données post-commercialisation à l'échelle mondiale n'ont pas été en mesure de détecter un risque accru d'effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né lors de l'utilisation de budésonide par voie inhalée pendant la 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. Comme pour tout médicament administré pendant la grossesse, le bénéfice de l'administration de budésonide pour la mère doit être mis en balance avec les risques pour le fœtus. Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme.</p> <p>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.</p>	<p>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 adéquat de l'asthme pendant la grossesse.</p> <p>Le budésonide pourra être administré pendant la grossesse si le bénéfice attendu chez la mère l'emporte sur les risques encourus par le fœtus.</p> <p>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.</p>												
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>												
<p>4.8. Effets indésirables Les événements indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100), rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000) et très rares (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>	<p>4.8. Effets indésirables Les événements indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100), rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000) et très rares (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe organe</th> <th>Fréquence</th> <th>Evènement indésirable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Fréquent</td> <td>Candidose oropharyngée</td> </tr> </tbody> </table>	Classe organe	Fréquence	Evènement indésirable	Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe organe</th> <th>Fréquence</th> <th>Evènement indésirable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Fréquent</td> <td>Candidose oropharyngée</td> </tr> </tbody> </table>	Classe organe	Fréquence	Evènement indésirable	Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée
Classe organe	Fréquence	Evènement indésirable											
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée											
Classe organe	Fréquence	Evènement indésirable											
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée											

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

*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.).

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

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

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>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).</p> <p>Description d'effets indésirables particuliers Dans des études <i>versus</i> placebo, une cataracte a également été rapportée à une fréquence indéterminée dans le groupe placebo. Dans de rares cas, des signes ou symptômes d'un effet systémique des glucocorticostéroïdes peuvent apparaître au cours de traitements par glucocorticostéroïdes inhalés : ces manifestations sont probablement en relation avec la dose, la durée du traitement, la prise concomitante et antérieure de glucocorticostéroïdes et de la sensibilité individuelle. Les essais cliniques incluant 13 119 patients sous budésonide inhalé et 7 278 patients sous placebo ont été mis en commun. La fréquence de l'anxiété était de 0,52 % dans le groupe traité par budésonide inhalé et 0,63 % pour le groupe sous placebo ; celle de la dépression était de 0,67 % dans le groupe traité par budésonide inhalé et 1,15 % pour le groupe sous placebo.</p> <p>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 : www.ansm.sante.fr.</p>	<p>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.).</p> <p>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 : www.signalement-sante.gouv.fr.</p>
<p>4.9. Surdosage</p>	<p>4.9. Surdosage</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOÏDE PAR VOIE INHALEE, ANTI-ASTHMATIQUE, code ATC : R03BA02 (R : Système respiratoire) Le budésonide, en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde par voie inhalée, anti-asthmaticque, code ATC : R03BA02 (R : Système respiratoire) Le budésonide, en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>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 du 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.</p> <p>Population pédiatrique L'efficacité du budésonide inhalé a été évaluée dans un grand nombre d'études et il a été démontré que le budésonide inhalé est efficace à la fois chez les adultes et les enfants en utilisation une fois ou deux fois par jour pour le traitement prophylactique de l'asthme persistant.</p>	<p>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.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques (...) 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 administrés 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).</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques (...) 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).</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p>
<p>6.1. Liste des excipients</p>	<p>6.1. Liste des excipients</p>
<p>6.2. Incompatibilités</p>	<p>6.2. Incompatibilités</p>
<p>6.3. Durée de conservation</p>	<p>6.3. Durée de conservation</p>
<p>6.4. Précautions particulières de conservation Conserver les récipients unidoses dans l'emballage d'origine (boîte et sachet protecteur).</p>	<p>6.4. Précautions particulières de conservation Conserver les récipients unidoses dans l'emballage d'origine (boîte et sachet protecteur).</p>

RCP avant	RCP actuellement approuvé
<p>Une fois le sachet protecteur ouvert, les unidoses doivent être maintenues à l'abri de la lumière dans le sachet et utilisé dans les 6 mois. La suspension contenue dans l'unidose étant stérile, toute suspension inutilisée restant dans l'unidose doit être jetée.</p>	<p>Une fois le sachet protecteur ouvert, les unidoses doivent être maintenues à l'abri de la lumière dans le sachet et utilisé dans les 6 mois. La suspension étant stérile, la quantité inutilisée restant dans l'unidose entamée doit être jetée.</p>
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
11. DOSIMETRIE	11. DOSIMETRIE
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE