

MONOGRAPHIE

Pr

RHINOCORT[®] AQUA^{MC}

budésonide

(Vaporisateur nasal de solution aqueuse)

64 µg/dose mesurée

Glucocorticostéroïde en vaporisateur pour le traitement de
la rhinite saisonnière et non saisonnière et de la polypose nasale

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Date de rédaction :
19 janvier 2000

Date de révision :
23 décembre 2008

Numéro de contrôle : 124950

RHINOCORT[®] est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr **RHINOCORT[®] AQUA^{MC}**

budésonide

(Vaporisateur nasal de solution aqueuse)

64 µg/dose mesurée

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticostéroïde en vaporisateur pour le traitement de la rhinite saisonnière et non saisonnière et de la polypose nasale

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RHINOCORT AQUA (budésonide) contient du budésonide qui est un glucocorticostéroïde de synthèse puissant, doté d'une forte activité topique et d'une faible activité générale.

RHINOCORT AQUA exerce un puissant effet anti-inflammatoire topique et il est rapidement biotransformé dans le foie. Le rapport favorable entre l'activité anti-inflammatoire topique et son activité générale est dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie. Le mode d'action du budésonide administré par voie intranasale n'a pas encore été complètement élucidé.

Chez l'homme, la disponibilité générale du budésonide administré par voie orale est faible (environ 10 %). La disponibilité générale d'une dose mesurée de budésonide administrée à l'aide de RHINOCORT AQUA est de 33 %. Après l'application de la solution de budésonide directement sur la muqueuse nasale, la dose est entièrement disponible, ce qui indique que le budésonide ne subit pas de métabolisme local dans le nez.

Après l'administration de 256 µg de budésonide à l'aide de RHINOCORT AQUA, la concentration plasmatique maximale, obtenue en moins de 0,7 heure, est de 0,64 nmol/L.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RHINOCORT AQUA est indiqué dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de la rhinite allergique/non allergique non saisonnière et de la rhinite vasomotrice qui ne répondent pas au traitement classique. Il est également indiqué dans le traitement des polypes nasaux et dans la prévention des polypes nasaux après une polypectomie.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux composants du médicament pour vaporisation nasale;
- Tuberculose quiescente ou évolutive;
- Infections fongiques, bactériennes ou virales non traitées;
- Enfants de moins de 6 ans.

MISES EN GARDE

Chez les patients qui ont pris des stéroïdes à action générale à fortes doses ou pendant de longues périodes, l'arrêt de la corticothérapie peut provoquer des symptômes comme la fatigue, des malaises, des douleurs et la dépression. Dans les cas graves, l'insuffisance surrénale peut survenir, nécessitant la reprise temporaire de la corticothérapie à action générale.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'asthme ou d'un autre état clinique où une réduction rapide du stéroïde à action générale peut provoquer une exacerbation grave des symptômes.

Grossesse

Voir PRÉCAUTIONS.

PRÉCAUTIONS

Les glucocorticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections apparaissent en cours de traitement.

Lorsqu'on passe d'un stéroïde à action générale à RHINOCORT AQUA (budésonide), la réduction de la dose de l'agent à action générale doit se faire très progressivement et sous la surveillance du médecin, car des symptômes généraux de sevrage (p. ex. douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude, dépression) peuvent se manifester malgré le maintien ou l'amélioration des fonctions respiratoires (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut informer le patient que l'effet optimal de RHINOCORT AQUA ne sera pas atteint avant 2 ou 3 jours de traitement. Dans de rares cas, l'effet optimal de RHINOCORT AQUA n'est pas atteint avant 2 semaines de traitement. Dans la rhinite saisonnière, il faut si possible commencer le traitement avant l'exposition aux allergènes.

On ne doit pas cesser brusquement un traitement par RHINOCORT AQUA, mais diminuer la posologie de façon graduelle.

Une attention particulière est requise chez les patients atteints d'infections nasales fongiques ou virales. Les enfants traités par immunosuppresseurs sont plus sujets à contracter des infections que les enfants en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir une évolution beaucoup plus grave sinon mortelle chez les enfants traités par corticostéroïdes immunosuppresseurs. Chez ceux-ci et chez les adultes qui n'ont jamais eu ces maladies, il faut prendre grand soin d'éviter l'exposition à ces virus. Advenant l'exposition, il pourra être nécessaire d'administrer un traitement par immunoglobulines de varicelle-zona (VZIG) ou par injection intraveineuse d'un pool d'immunoglobulines (IGIV), au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on pourra envisager un traitement antiviral.

Un traitement en concomitance peut parfois s'avérer nécessaire pour corriger les symptômes oculaires dus aux allergies.

Les effets à long terme du budésonide chez l'homme restent à établir. On ignore en particulier les effets locaux de cet agent sur le processus de développement et le processus immunitaire. La muqueuse nasale des patients traités de façon continue et prolongée devrait être examinée au moins deux fois l'an. On doit envisager la possibilité de rhinite atrophique et/ou de candidose pharyngée.

Le traitement continu et prolongé chez les enfants n'est pas recommandé, tant que nous n'aurons pas davantage de données cliniques.

Dans l'administration intranasale du budésonide, il faut tenir compte des points suivants :

Les effets des glucocorticostéroïdes peuvent s'accroître chez les patients souffrant d'hypothyroïdie ou de cirrhose. Une fonction hépatique réduite peut affecter l'élimination des corticostéroïdes. Toutefois, la pharmacocinétique du budésonide après une administration intraveineuse est semblable chez les patients atteints de cirrhose et les sujets sains. Après une administration orale de budésonide, la pharmacocinétique est compromise par une fonction hépatique réduite, comme le prouve la disponibilité générale accrue. Cela a toutefois peu d'importance clinique avec RHINOCORT AQUA puisque la contribution orale à la disponibilité générale est relativement faible.

En présence d'hypoprothrombinémie, on doit user de prudence dans l'utilisation de salicylates en même temps que des glucocorticostéroïdes.

Chez les patients qui ont récemment subi une intervention chirurgicale au nez ou un traumatisme nasal, la prudence est de rigueur dans l'utilisation des corticostéroïdes par voie nasale jusqu'à la cicatrisation, en raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies.

Grossesse

Dans des études expérimentales sur des animaux, on a observé que le budésonide traversait la barrière placentaire. Le budésonide, comme les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs. De fortes doses de budésonide administrées en sous-cutané ont produit des

malformations, surtout de nature squelettique, chez les fœtus de lapins, de rats et de souris. Les résultats de pharmacovigilance internationale indiquent que l'usage de budésonide par inhalation pendant la grossesse ne nuit aucunement à la santé du fœtus ni de celle du nouveau-né. Une revue des articles publiés sur le budésonide inhalé par voie orale, y compris les résultats d'une étude cas/témoins d'envergure auprès de cas identifiés dans 3 registres de santé suédois, a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'exposition au budésonide par inhalation et la fréquence globale de malformations congénitales. Toutefois, les résultats d'une étude similaire menée sur le budésonide intranasal, en utilisant les 3 mêmes registres de santé suédois, ont montré que l'usage du budésonide par voie intranasale durant la grossesse était associé à un sous-groupe «d'anomalies cardiovasculaires moins graves»; toutefois, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'usage du budésonide par voie intranasale durant la grossesse et la fréquence globale de malformations congénitales ou d'anomalies cardiovasculaires chez les enfants. On ne doit utiliser le budésonide pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus. Il faudra surveiller attentivement tout signe d'hypoadrénalisme chez les enfants nés de mères qui ont pris des doses considérables de corticostéroïdes, surtout par voie orale, pendant leur grossesse.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. L'administration de RHINOCORT AQUA à une femme qui allaite ne doit être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Enfants de moins de 6 ans

RHINOCORT AQUA n'est pas recommandé présentement chez les enfants de moins de 6 ans en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

Les glucocorticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections surviennent en cours de traitement. On a observé un affaiblissement de la résistance aux infections localisées pendant une glucocorticothérapie. Au cours d'un traitement prolongé, on doit vérifier régulièrement la fonction hypophyso-surrénalienne, le bilan hématologique et la taille (chez les enfants).

On demandera aux patients d'informer tout nouveau médecin de l'emploi antérieur de glucocorticostéroïdes.

Il importe que le médecin ou un autre professionnel de la santé enseigne au patient comment se servir de RHINOCORT AQUA (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS) en vue d'assurer une posologie et une administration appropriées du médicament.

On a observé une inhibition liée à la dose du cortisol plasmatique et urinaire chez des sujets sains après une administration à court terme de RHINOCORT AQUA. On recommande la prudence même si aucun changement important dans les concentrations plasmatiques de base du cortisol n'a été remarqué chez les patients atteints de rhinite qui utilisaient RHINOCORT AQUA aux doses recommandées.

Interactions médicamenteuses

Jusqu'à présent, on n'a observé aucune interaction entre le budésonide et les autres médicaments utilisés pour le traitement de la rhinite.

Cimétidine

On a étudié chez des sujets sains la cinétique du budésonide avec et sans administration concomitante de cimétidine à raison de 1000 mg par jour. À la suite d'une dose de 4 mg par voie orale, les valeurs de la C_{max} (nmol/L) et de la biodisponibilité générale (%) du budésonide seul ou avec la cimétidine (3,3 contre 5,1 nmol/L et 10 contre 12 % respectivement) indiquaient un léger effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique du budésonide attribuable à la cimétidine. Ce résultat devrait avoir peu d'importance sur le plan clinique.

Kétoconazole

Le budésonide est métabolisé principalement par le CYP 3A4, une sous-famille du cytochrome P450. Les inhibiteurs du CYP 3A4, comme le ritonavir et les antifongiques de type azole (p. ex. kétoconazole et itraconazole), augmentent l'exposition générale au budésonide. Il faut donc éviter l'usage concomitant du budésonide et du ritonavir ou des antifongiques de type azole, à moins que le bienfait potentiel l'emporte sur le risque d'effets secondaires systémiques de ce corticostéroïde.

Oméprazole

Aux doses recommandées, l'oméprazole n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du budésonide par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables signalées avec RHINOCORT AQUA (budésonide) sont similaires à celles auxquelles on peut s'attendre lors de l'application d'un médicament topique sur une muqueuse déjà enflammée. Tous les effets secondaires étaient passagers. Les effets secondaires rapportés le plus souvent étaient l'irritation nasale et l'irritation de la gorge, les saignements de nez et la formation de croûtes. D'autres réactions indésirables étaient notamment : chatouillements et maux de gorge, toux, fatigue, nausées et/ou étourdissements et céphalées. Quand les patients passent d'un stéroïde à action générale à RHINOCORT AQUA, des formes d'allergie comme l'asthme ou l'eczéma peuvent se révéler. Il peut se produire des effets secondaires peu courants d'hypersensibilité immédiate ou retardée (urticaire, éruptions cutanées, dermatite, œdème de Quincke, prurit, etc.) liés à la corticothérapie locale. De très rares cas de réaction anaphylactique ont été signalés suivant l'emploi de RHINOCORT AQUA. En outre, des cas très rares d'ulcération de la muqueuse et de perforation de la cloison des fosses nasales ont été rapportés à la suite d'un traitement aux corticostéroïdes par voie intranasale.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Comme pour tout autre corticostéroïde administré par voie nasale, un surdosage aigu est peu probable étant donné la quantité totale de l'ingrédient actif. Cependant, un usage prolongé de

doses excessives ou l'administration concomitante d'autres corticostéroïdes peut entraîner des effets corticostéroïdes généraux tels l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction surrénalienne. La réapparition de tels effets nécessite l'arrêt progressif du traitement par RHINOCORT AQUA (budésonide) conformément aux procédures établies sur l'interruption d'un traitement à long terme avec des stéroïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophysaire pourrait être lent et, pendant les périodes de grand stress physiologique, comme les infections graves, traumatismes, ou interventions chirurgicales, on conseillera d'ajouter des stéroïdes à action générale au traitement en cours.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Voir MISES EN GARDE.

La prudence est de rigueur dans le cas de patients qui passent d'un traitement prolongé par corticostéroïdes à action générale à un traitement avec RHINOCORT AQUA (budésonide). Au début, RHINOCORT AQUA et le corticostéroïde à action générale doivent être administrés en concomitance, et la dose du corticostéroïde à action générale doit être réduite progressivement. On procède généralement au sevrage du corticostéroïde à action générale en diminuant la dose de 2,5 mg de prednisone, ou l'équivalent, tous les quatre jours si le patient demeure sous étroite surveillance. Lorsqu'une surveillance continue est impossible, le sevrage se fera plus lentement, soit 2,5 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les dix jours. Si des symptômes de sevrage apparaissent, il faut revenir à la dose précédente du stéroïde à action générale pendant une semaine avant de poursuivre le retrait de cet agent.

Rhinite

Adultes et enfants de plus de 6 ans

Dose initiale : La dose recommandée au début du traitement est de 256 µg par jour. Elle peut être administrée une fois par jour le matin ou répartie en deux administrations, le matin et le soir. Par exemple : 128 µg (2 vaporisations) dans chaque narine, le matin ou, 64 µg (1 vaporisation) dans chaque narine, matin et soir.

Dose d'entretien

Après avoir obtenu l'effet clinique désiré, on doit diminuer la dose d'entretien à la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser les symptômes.

Traitement ou prévention des polypes nasaux

La dose recommandée est de 64 µg (1 vaporisation) dans chaque narine le matin et le soir (dose quotidienne totale de 256 µg).

Enfants de moins de 6 ans

Non recommandé pour les enfants de ce groupe d'âge.

On doit informer les patients que le plein effet de RHINOCORT AQUA peut ne pas être perçu avant 2 ou 3 jours de traitement. Le plein avantage thérapeutique nécessite une utilisation régulière. Il faut donc expliquer au patient l'absence d'un effet immédiat afin d'obtenir sa collaboration pour qu'il poursuive le traitement selon un schéma posologique régulier. Dans la mesure du possible, le traitement de la rhinite saisonnière devrait commencer avant l'exposition aux allergènes. Un traitement en concomitance peut parfois s'avérer nécessaire pour corriger les symptômes oculaires dus aux allergies. La muqueuse nasale des patients traités de façon continue et prolongée devrait être examinée régulièrement, p. ex. tous les 6 mois.

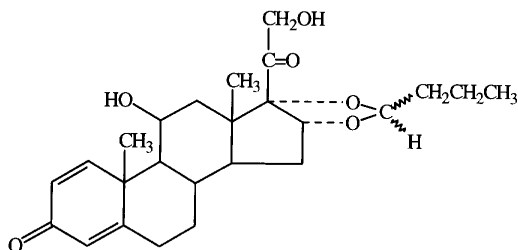
Si les voies nasales sont très obstruées, il se peut que le médicament n'atteigne pas le site d'action. Un traitement avec un stéroïde oral ou un décongestionnant pourra alors s'imposer avant le début du traitement au RHINOCORT AQUA.

Bien que les effets généraux soient négligeables aux doses recommandées, le traitement par RHINOCORT AQUA ne doit pas être poursuivi plus de trois semaines s'il n'y a aucune amélioration significative des symptômes. Ne pas utiliser RHINOCORT AQUA en présence d'infections localisées, non traitées de la muqueuse nasale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Formule développée :



Dénomination commune : budésonide

Nom chimique :

Le budésonide est un mélange de deux isomères :

1. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-, [11 β ,16 α (R)] et
2. Pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-, [11 β ,16 α (S)].

Formule moléculaire : C₂₅H₃₄O₆

Masse moléculaire : 430,5

Description : Le budésonide est un glucocorticostéroïde consistant en un mélange 1:1 de deux épimères, 22R et 22S. C'est une poudre cristalline blanchâtre, franchement soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'heptane. Son point de fusion se situe entre 224 et 231,5 °C où il y a décomposition.

Forme posologique

Composition : par dose mesurée

Ingrédient actif : budésonide à 64 µg

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, glucose anhydre, polysorbate 80, édétate disodique, sorbate de potassium, acide chlorhydrique, eau purifiée

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

RHINOCORT AQUA doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

RHINOCORT AQUA à 64 µg/dose est une suspension thixotrope, blanche à blanchâtre, de budésonide dans de l'eau. Le produit fini est présenté dans un flacon de verre ambré contenant 120 doses, muni d'une pompe pour vaporisation et d'un adaptateur nasal; le conditionnement comporte aussi des instructions aux patients.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

Pr

RHINOCORT[®] AQUA^{MC}

Budésonide (vaporisateur nasal de solution aqueuse)

Prière de lire attentivement cette notice AVANT d'utiliser RHINOCORT AQUA. Elle contient des renseignements généraux sur RHINOCORT AQUA qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin, du pharmacien ou de la pharmacienne.

Conservez la notice jusqu'à ce que le flacon de RHINOCORT AQUA soit vide.

À QUOI SERT RHINOCORT AQUA ET COMMENT AGIT-IL?

RHINOCORT est le nom commercial d'un médicament appelé budésonide. RHINOCORT est une forme de budésonide administré à l'aide d'un vaporisateur nasal. Il appartient à une famille de médicaments appelés corticostéroïdes que l'on utilise pour réduire l'inflammation. RHINOCORT AQUA permet de prévenir ou de diminuer l'inflammation.

Vous devez utiliser RHINOCORT AQUA quand vous avez des symptômes comme le nez bouché (congestion nasale), le nez qui coule, des éternuements et des démangeaisons nasales. Vous pouvez ressentir ces symptômes à la suite d'une exposition au pollen comme l'herbe à poux ou les graminées (rhume des foins) ou à la poussière dans la maison.

On peut aussi utiliser RHINOCORT AQUA pour traiter les polypes nasaux. Ce médicament peut empêcher la formation de nouveaux polypes et faire disparaître ceux que vous avez déjà.

QUE CONTIENT RHINOCORT AQUA?

RHINOCORT AQUA contient comme ingrédient actif du budésonide à une concentration de 64 µg par vaporisation.

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que leur ingrédient actif. Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez être allergique à l'une des substances suivantes (par ordre alphabétique) : acide chlorhydrique, budésonide, carboxyméthylcellulose de sodium, cellulose microcristalline, eau purifiée, édétate disodique, glucose anhydre, polysorbate 80 et sorbate de potassium.

QUE DIRE À MON MÉDECIN AVANT D'UTILISER RHINOCORT AQUA?

Vous devriez mentionner à votre médecin :

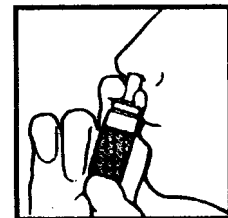
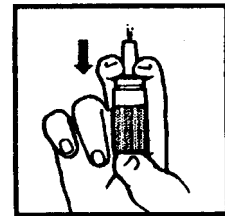
- si vous avez présentement ou avez eu dans le passé des problèmes de santé, surtout si vous avez souffert de tuberculose pulmonaire ou d'une infection récente;
- si vous prenez des médicaments, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous prenez des médicaments à base de stéroïdes ou en avez pris au cours des derniers mois;
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction, ou une réaction inhabituelle ou allergique au budésonide ou à l'un des autres ingrédients;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous prenez des médicaments contre les infections fongiques ou du ritonavir (médicament utilisé pour traiter les infections au VIH ou le sida). Ces médicaments peuvent interagir avec RHINOCORT AQUA.

QUELLE EST LA BONNE FAÇON D'UTILISER RHINOCORT AQUA?

Il est important d'utiliser RHINOCORT AQUA tous les jours aux intervalles recommandés par le médecin. Vous ne devez pas changer la dose ni cesser le traitement sans avoir consulté votre médecin.

Si vous suivez les instructions ci-dessous, vous recevrez une dose de médicament.

1. Avant l'emploi, tourner le flacon à l'envers 3 ou 4 fois. Enlever le capuchon protecteur de l'embout nasal.
2. Quand on utilise le vaporisateur pour la première fois, il faut charger la pompe en pressant sur l'appuie-doigts. Utiliser l'index et le majeur, la base du flacon reposant sur le pouce (voir l'illustration). Presser de 5 à 10 fois jusqu'à ce qu'une fine vaporisation apparaisse. Le vaporisateur est maintenant prêt à utiliser. Si l'on ne se sert pas du vaporisateur tous les jours, il faut recharger la pompe. Mais alors, il suffit de faire gicler une seule fois.
3. Se moucher doucement. Tenir le flacon comme sur l'illustration. Pencher légèrement la tête en avant, boucher une narine en appuyant avec un doigt, et insérer délicatement l'embout dans l'autre narine.
4. Pour chaque vaporisation prescrite par le médecin, presser fermement une fois sur l'appuie-doigts. Inspirer lentement par la narine et expirer par la bouche.
5. Procéder de la même façon pour l'autre narine.
6. Replacer le capuchon protecteur sur l'embout nasal. Garder le flacon debout. Conserver entre 15 et 30 °C.



Nettoyage : Nettoyer régulièrement l'embout nasal et le capuchon protecteur. Pour nettoyer l'embout nasal, ôter le capuchon et tirer sur l'appuie-doigts pour enlever l'embout nasal. Laver l'embout et le capuchon à l'eau tiède. Laisser sécher à l'air et remettre l'embout et le capuchon sur le flacon, puis recharger selon les instructions en 2. **Il ne faut pas essayer de nettoyer l'applicateur nasal avec une épingle ni un objet pointu.**

QUELLE DOSE DE RHINOCORT AQUA FAUT-IL PRENDRE?

La dose de RHINOCORT AQUA varie d'une personne à l'autre. Suivez les instructions du médecin attentivement. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

ATTENTION : RHINOCORT AQUA ne procure pas le soulagement immédiat des symptômes nasaux. Cela peut prendre quelques jours (et jusqu'à 2 semaines) avant de constater une amélioration. Consultez votre médecin dans les cas suivants :

- aucune amélioration après 3 semaines;
- irritation à l'intérieur du nez;
- sécrétions nasales jaunâtres ou verdâtres;
- saignements de nez fréquents.

Adultes et enfants de plus de 6 ans

Rhinite

Voici les doses **de départ** suggérées : Dose quotidienne totale de 4 vaporisations (256 µg). Ne pas dépasser cette dose chez les enfants. On peut utiliser RHINOCORT AQUA une ou deux fois par jour.

Une fois par jour : 2 vaporisations (128 µg) dans chaque narine, une fois le matin.

Deux fois par jour : 1 vaporisation (64 µg) dans chaque narine, le matin et le soir.

Dose d'entretien : Utiliser la dose efficace la plus faible.

Polypes nasaux

1 vaporisation (64 µg) dans chaque narine, le matin et le soir (dose quotidienne totale de 256 µg).

IMPORTANT : Utiliser régulièrement selon les directives du médecin. **NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE PAR LE MÉDECIN.**

QUE FAIRE SI J'OUBLIE DE PRENDRE UNE DOSE?

Si vous avez oublié de prendre une dose de RHINOCORT AQUA, prenez-la le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. S'il est presque temps pour la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne prenez jamais une double dose de RHINOCORT AQUA pour rattraper une dose oubliée. En cas de doute, demandez des conseils au médecin ou au pharmacien.

Vous remarquerez peut-être une amélioration des symptômes après la première dose de RHINOCORT AQUA, mais il pourrait aussi s'écouler quelques semaines avant que vous ressentiez le plein effet thérapeutique. N'oubliez pas de prendre RHINOCORT AQUA, même si vous vous sentez bien.

Il ne faut pas mettre fin brusquement au traitement avec RHINOCORT AQUA; il faut le cesser graduellement.

QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?

Téléphonez à votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous croyez que vous ou une autre personne avez pris trop de RHINOCORT AQUA.

Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES?

Comme tout autre médicament, RHINOCORT AQUA peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

Les effets secondaires courants sont l'irritation du nez et de la gorge, les saignements de nez et la formation de croûtes. Les autres effets secondaires incluent : chatouillements dans la gorge, mal de gorge, toux, fatigue, nausées/étourdissements et maux de tête.

Les effets secondaires peu courants incluent les réactions allergiques comme l'asthme ou les éruptions cutanées. Ils peuvent ne pas avoir été causés par RHINOCORT AQUA dans votre cas, mais seul un médecin peut le confirmer. Un très petit nombre de personnes ont éprouvé une réaction allergique grave ou ont constaté la présence de petits trous ou d'ulcères dans le nez à la suite d'un traitement avec des stéroïdes nasaux, comme RHINOCORT AQUA. La probabilité que ces effets secondaires surviennent est très faible. Si vous observez quelque chose d'inhabituel dans les muqueuses nasales, dites-le à votre médecin.

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Si vous avez des effets secondaires qui vous incommode, consultez votre médecin.

Ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre RHINOCORT AQUA. Votre médecin décidera peut-être de diminuer lentement la dose, surtout si vous prenez RHINOCORT AQUA depuis longtemps. Même si cela est rare, des symptômes de sevrage des stéroïdes (p. ex. fatigue,

douleurs aux articulations ou douleurs musculaires) peuvent apparaître si l'on met fin trop rapidement à un traitement avec RHINOCORT AQUA.

OÙ FAUT-IL GARDER RHINOCORT AQUA?

Garder RHINOCORT AQUA hors de la portée des enfants.

Garder le flacon à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité.

Ne pas conserver ni utiliser RHINOCORT AQUA après la date limite indiquée sur l'étiquette.

Remarque importante : **Cette notice vous indique certains des cas où vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans la notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes sur RHINOCORT AQUA.**

Remarque : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS vous présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression de cette notice.

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787 (en français)
 1-800-668-6000 (en anglais)

RHINOCORT® et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Dernière révision : 23 décembre 2008

PHARMACOLOGIE

On a démontré au cours d'études chez des animaux que le rapport entre les effets anti-inflammatoires topiques et les effets glucocorticoïdes généraux du budésonide était de 2 à 10 fois meilleur que ceux obtenus avec le dipropionate de béclo méthasone et l'acétonide de triamcinolone. D'après le test de vasoconstriction (blanchiment de la peau) pour déceler l'activité anti-inflammatoire topique chez l'homme, le budésonide s'est révélé environ deux fois plus puissant que le dipropionate de béclo méthasone. Par contre, l'activité générale de ce dernier, mesurée par la baisse matinale du cortisol plasmatique, était plus importante que celle du budésonide. Le rapport favorable entre l'effet anti-inflammatoire topique et l'effet général obtenu avec le budésonide est attribuable à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie.

On a établi que le budésonide neutralise l'anaphylaxie pulmonaire principalement à médiation IgE chez les cobayes. On n'a démontré aucune activité bronchorelaxante significative, *in vitro* ou *in vivo*. Le budésonide n'a pas potentialisé la bronchorelaxation à médiation bêta et n'a pas influencé le relâchement du muscle lisse des voies respiratoires produit par la théophylline, chez les cobayes.

Après administration sous-cutanée à des rats ayant subi une surrénalectomie, le budésonide a produit des effets glucocorticoïdes typiques, c'est-à-dire qu'il a entraîné un dépôt de glycogène dans le foie, une augmentation du volume urinaire et un effet minime sur l'élimination du sodium. L'autoradiographie totale de souris a révélé que le profil de distribution du budésonide et de ses métabolites est semblable à celui d'autres glucocorticostéroïdes largement distribués dans les organes endocriniens.

Pharmacocinétique humaine

Chez l'homme, la disponibilité générale du budésonide administré par voie orale est faible (environ 10 %). La disponibilité générale d'une dose mesurée de budésonide administrée à l'aide de RHINOCORT AQUA est de 33 %. Après l'application de la solution de budésonide directement sur la muqueuse nasale, la dose est entièrement disponible, ce qui indique que le budésonide ne subit pas de métabolisme local dans le nez. Après l'administration de 400 µg de budésonide à l'aide de RHINOCORT AQUA, la concentration plasmatique maximale, obtenue en moins de 0,7 heure, est de 1,0 nmol/L.

Le volume de distribution (V_d) du budésonide est de $301,3 \pm 41,7$ L, ce qui indique une grande affinité pour les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à $88,3 \pm 1,5$ %.

Chez des volontaires qui avaient inhalé par voie nasale une dose de budésonide tritié, on a retrouvé $56,1 \pm 2,6$ % de la dose administrée dans l'urine et $33,4 \pm 2,0$ % dans les fèces sur une période de 0 à 96 heures. Chez les sujets qui avaient pris le composé par voie intraveineuse, on a recouvré $56,7 \pm 1,2$ % dans l'urine et $34,0 \pm 3,0$ % dans les fèces.

Les études *in vitro* sur le foie humain ont révélé que le budésonide est métabolisé rapidement en des composés plus polaires que la molécule mère. Deux métabolites principaux ont été isolés et identifiés comme étant le 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone. Le

métabolisme du budésonide dans le foie se fait principalement par le biais du cytochrome P450 3A. D'après le test d'œdème sur oreille de rat, l'activité glucocorticoïde de ces deux métabolites était au moins 100 fois plus faible que celle de la molécule mère. On n'a pu déceler aucune différence qualitative *in vitro* et *in vivo* entre les profils métaboliques. On a observé une biotransformation négligeable dans le poumon humain et les préparations de sérum.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) après 3 semaines
souris	mâle	s.c.	35 ± 18
souris	mâle	p.o.	> 800
souris	femelle	p.o.	> 800
rat	mâle	s.c.	15,1 ± 4,4
rat	femelle	s.c.	20,3 ± 7.1
rat	mâle	p.o.	≈ 400

Les animaux qui ont survécu présentaient un ralentissement marqué de gain pondéral.

Toxicité après l'administration répétée de budésonide à des rats, des lapins et des chiens

Animal		n ^{bre} par groupe et sexe	n ^{bre} de groupes posologiques	Doses quotidiennes		Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Espèce	Race			mg/kg	mg/animal			
Rat	Sprague-Dawley	6 mâles 6 femelles	4	0,05 0,5 5,0 50,0		<i>per os</i>	1 mois	Atrophie des glandes surrénales et du système lymphatique. Ulcération gastrique.
Rat	Wistar	10 mâles 10 femelles	3	0,02 0,10 0,2 - 0,5		inhalation	3 mois	Alopécie. Baisse reliée à la dose des lymphocytes et des leucocytes. Augmentation des polynucléaires neutrophiles. Dans le groupe à dose élevée, réduction du poids des surrénales, du thymus, de la rate et du foie. On n'a observé aucune dysfonction pulmonaire.
Rat	Wistar	40 mâles 40 femelles	3	0,005 0,01 0,05		inhalation	12 mois	Comme ci-dessus.
Lapin	New Zealand White	3 mâles 3 femelles	2		0,025 0,1	sous-cutanée	1 mois	La dose élevée a provoqué une légère augmentation de la masse du foie, une légère diminution de la masse des surrénales et une régression du thymus.
Chien	Beagle	1 mâle 1 femelle	3	0,01 0,1 1,0		<i>per os</i>	1 mois	Dose élevée - effets typiques des stéroïdes - atrophie des surrénales et du système lymphatique, augmentation des graisses dans le myocarde et du glycogène dans le foie.
Chien	Beagle	2 mâles 2 femelles	3	0,02 0,06 0,2		inhalation	6 semaines	Dose élevée - produit l'atrophie du thymus et des surrénales. On n'a observé aucun changement dans le système respiratoire.
Chien	Beagle	5 mâles 5 femelles	3		0,20 0,60 2,00	inhalation	6 mois	Dose élevée - diminution du cortisol plasmatique, atrophie de la portion corticale des surrénales, régression du thymus. Légère obésité viscérale.
Chien	Beagle	5 mâles 5 femelles	3		0,20 0,60 2,00	inhalation	12 mois	Dose élevée - obésité, alopécie; on n'a décelé la présence d'aucun cycle œstral chez les femelles. Effets stéroïdes généraux - atrophie du système lymphatique et des surrénales.

Tous les effets observés correspondaient aux effets attendus d'une exposition prolongée aux corticostéroïdes.

Études de tératologie et de reproduction

Effets sur la gestation

Rate :

Des doses quotidiennes de 20, 100 et 500 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a observé une détérioration de l'état général, y compris des signes d'horripilation, de somnolence, de diminution de la consommation alimentaire et de réduction de l'accroissement pondéral chez toutes les rates. On a aussi noté une augmentation du nombre de morts fœtales et une diminution du poids des ratons par rapport au groupe témoin ainsi qu'une plus grande fréquence d'anomalies fœtales. Il faut donc considérer les doses de plus de 100 µg/kg comme étant tératogènes chez le rat.

Des doses quotidiennes de 0,01, 0,05 et 0,1 à 0,25 mg/kg ont été administrées par inhalation à des rates gravides pendant les jours 6 à 15 de la gestation. À la dose la plus élevée, on a noté une réduction légère, quoique significative, de l'accroissement pondéral des fœtus, mais il n'existe aucune preuve que le budésonide exerce un effet sur le développement du fœtus, quelle que soit la dose.

Lapine

Des doses quotidiennes de 5, 25 et 125 µg/kg de masse corporelle ont été administrées en sous-cutané à des lapines pendant les jours 6 à 18 de la gestation. Dans les groupes recevant la faible dose et la dose moyenne, on a noté une diminution de la consommation alimentaire et de l'accroissement pondéral pendant la quatrième semaine de gestation.

On a également observé de la diarrhée et des hémorragies vaginales chez quelques lapines. Dans le groupe recevant la dose élevée, toutes les lapines ont avorté à la fin de la période de gestation. On a constaté une augmentation marquée de la fréquence des malformations, particulièrement de nature squelettique, dans le groupe qui avait reçu la dose moyenne. Les malformations les plus fréquentes se présentaient au niveau du crâne et des vertèbres.

Effets sur la fécondité et la reproduction en général

Rat

Pour évaluer l'effet du budésonide sur la fécondité et la reproduction en général, on a administré en sous-cutané des doses quotidiennes de 0,01, 0,05 et 0,19 µmol/kg à des rats mâles pendant 9 semaines avant la période d'accouplement et pendant celle-ci. Les rates ont reçu les mêmes doses pendant les 2 semaines qui précédaient l'accouplement, pendant la période de gestation et jusqu'à 21 jours après la mise bas. On a noté une diminution de la viabilité périnatale et post-natale chez les ratons du groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Il y a eu également une réduction de l'accroissement pondéral chez les mères.

Études de mutagénicité

D'après le test d'Ames (Salmonella/microsomes) ou le test du micronoyau de souris, le budésonide n'a présenté aucune activité mutagène.

Pouvoir cancérigène

On a évalué le potentiel cancérigène du budésonide chez les rats et les souris au cours d'études à long terme.

Étude à long terme sur l'eau destinée à des souris

Le budésonide fut administré pendant 91 semaines à trois groupes de souris CD[®]-1, dans leur approvisionnement en eau, à des niveaux posologiques de 10, 50 et 200 µg/kg/jour.

On a observé, chez les mâles seulement, une diminution de la survie statistiquement significative et reliée à la dose. Tous les autres critères d'évaluation étaient comparables dans tous les groupes. L'examen microscopique a révélé la présence de nombreuses lésions spontanées, non associées au traitement. On n'a noté aucun effet cancérigène.

Études à long terme (104 semaines) sur le budésonide administré dans l'eau destinée à des rats

On a effectué trois études de cancérogenèse sur des rats. Dans la première étude, le budésonide a été administré pendant 104 semaines à des doses de 10, 25 et 50 µg/kg/jour.

Une augmentation légère, quoique statistiquement significative, des gliomes a été notée chez les animaux mâles du groupe à dose élevée. On doit toutefois considérer ces résultats comme incertains, car la fréquence de gliomes spontanés varie grandement chez les rats S-D.

Deux autres études de cancérogenèse d'une durée de 104 semaines ont été effectuées pour élucider ces résultats; dans une étude, on a administré 50 µg/kg/jour de budésonide à des rats S-D mâles tandis que dans l'autre, on a administré la même dose à des rats Fischer mâles (chez qui la fréquence de gliomes est moins grande et moins variable). La prednisolone et l'acétonide de triamcinolone étaient les glucocorticostéroïdes de référence dans les deux études.

Les résultats de ces nouvelles études de cancérogenèse chez les rats mâles n'ont pas révélé de fréquence accrue de gliomes chez les groupes d'animaux traités au budésonide par comparaison aux groupes témoins ou aux groupes traités simultanément avec les glucocorticostéroïdes de référence.

BIBLIOGRAPHIE

Balle VH.

The effect of budesonide in perennial rhinitis.

Eur J Respir Dis 1982;63 (Suppl 122):197-204.

Balle VH, Pedersen U, Engby B.

The treatment of perennial rhinitis with a new, non-halogenated, topical, aerosol packed, steroid, budesonide.

Acta Otolaryngol 1982;94:169-73.

Brogden RN, McTavish D.

Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis.

Drugs 1992;44:375-407.

Cameron AW, Stanley IM, Wright HJ.

Randomized double blind controlled clinical trial of intranasal budesonide in treatment of hay fever.

Br Med J 1984;288:1881-83.

Edsbacker S, Andersson KE, Ryrfeldt A.

Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man.

Eur J Clin Pharmacol 1985;29:477-81.

Lindqvist N, Balle V, Karma P, et al.

A 12-month open tolerance study with budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis, a multicentre study.

Fifth Asia-Oceania Congress of Otorhinolaryngological Societies (Korea) 1983;335.

Malm L, Wihl JA, Lamm CJ, Lindqvist N.

Reduction of metacholine-induced nasal secretion by treatment with a new topical steroid in perennial non-allergic rhinitis.

Allergy 1981;36:209-14.

McGivern DV, Basran GS, Handley D, Davies D.

A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Stockholm 1985:239.

Munch EP, Soborg M, Norreslet TT, Mygind N.

A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis.

Allergy 1983;38:517-24.

Olson O, Samuelsson A.
A comparative clinical trial of budesonide and beclomethasone dipropionate in patients with perennial rhinitis.
Acta Otolaryngol 1984;Suppl 412:125.

Pedersen B, Bundgaard Larsen B, Dahl R, Lindqvist N.
Powder administration of pure budesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis.
Allergy 1991;46:582-587.

Pipkorn U.
The effect of budesonide on the immediate reaction to allergen challenge - a rhinomanometric study.
Eur J Respir Dis 1982;63 (Suppl 122):185-91.

Pipkorn U.
Budesonide and nasal histamine challenge.
Allergy 1982;37:359-63.

Pipkorn U.
Effect of topical glucocorticoid treatment on nasal mucosal mast cells in allergic rhinitis. Allergy 1983;38:125-9.

Pipkorn U, Geterud A.
A comparative trial testing budesonide and flunisolide nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis.
Annals of Allergy 1984;52:183-6.

Pipkorn U, Rundcrantz H.
Budesonide and beclomethasone dipropionate in hay fever - a single blind comparison. Eur J Respir Dis 1982;63 (Suppl 122):211-20.