

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bufomix Easyhaler 320 microgrammes/9 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (dose quittant l'embout buccal) contient : budésonide 320 microgrammes/inhalation et fumarate de formotérol dihydraté 9 microgrammes/inhalation.

Grâce au dispositif Easyhaler, la dose délivrée (à la sortie du déclencheur) contient une quantité de substance active similaire à la dose mesurée (à la sortie du réservoir).

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté 7600 microgrammes par dose délivrée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation dans un aérosol-doseur (Easyhaler).
Poudre blanche à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

Bufomix Easyhaler est indiqué chez les adultes et adolescents (12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association (corticostéroïde en inhalation et agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques à longue durée d'action) est indiquée :

- patients non contrôlés de manière adéquate avec des corticostéroïdes en inhalation et des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action « à la demande ».

ou

- patients déjà contrôlés de manière adéquate grâce à l'association de corticostéroïdes en inhalation et d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à longue durée d'action.

Maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO)

Bufomix Easyhaler est indiqué chez les adultes, âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) < à 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

Bufomix Easyhaler n'est pas destiné à la prise en charge initiale de l'asthme. Le dosage des composantes de Bufomix Easyhaler peut être différent par patient et doit être adapté à la sévérité de la maladie. Il faut en tenir compte non seulement à l'instauration d'un traitement avec des produits mixtes, mais également lors de l'ajustement éventuel de la dose d'entretien. Si un patient individuel requiert une combinaison de doses autre

que les combinaisons disponibles avec l'inhalateur, des doses appropriées d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques et/ou de corticostéroïdes fournies par des inhalateurs individuels doivent être prescrites.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent requérir jusqu'à deux inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 1 inhalation deux fois par jour.

Les patients doivent être réévalués de façon régulière par leur médecin prescripteur/prestataire de soins de santé pour que la posologie de Bufomix Easyhaler reste optimale. Une fois que le contrôle à long terme des symptômes de l'asthme est maintenu avec la plus faible dose recommandée, l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation seul peut être tentée.

Dans la pratique habituelle, lorsque le contrôle des symptômes est obtenu au moyen du régime biquotidien, la titration jusqu'à la plus faible dose efficace pourrait inclure l'administration de Bufomix Easyhaler une fois par jour, lorsque le médecin prescripteur estime qu'un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde en inhalation serait nécessaire pour maintenir le contrôle.

L'utilisation accrue d'un bronchodilatateur à action rapide séparé indique une dégradation de l'état pathologique sous-jacent et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme.

Enfants (6 ans et plus) : Une forme moins forte (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants âgés de 6 à 11 ans.

Enfants de moins de 6 ans : Bufomix Easyhaler n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans comme les données disponibles sont limitées.

Bufomix Easyhaler 320 mg/9 mg/inhalation doit être utilisé uniquement comme traitement d'entretien. Des dosages plus faibles (160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation et 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) sont disponibles comme traitement d'entretien et traitement de secours.

Pour des dosages qui ne peuvent pas être atteints avec Bufomix Easyhaler, d'autres dosages de médicaments avec budésonide/formotérol sont disponibles.

BPCO

Doses recommandées :

Adultes : 1 inhalation deux fois par jour.

Informations générales

Groupes de patients particuliers :

Aucune exigence posologique particulière n'est prévue pour les patients âgés. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Bufomix Easyhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol étant principalement éliminés par métabolisme hépatique, une exposition accrue peut être attendue chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique sévère.

Mode d'administration

Pour utilisation par inhalation.

Instructions pour l'utilisation correcte de Bufomix Easyhaler :

L'inhalateur est actionné par le débit inspiratoire, ce qui signifie que la substance est entraînée par l'air inspiré dans les voies respiratoires lorsque le patient inhale au travers de l'embout buccal.

Remarque : il est important d'informer le patient de

- lire attentivement les instructions d'emploi de la notice qui se trouve dans l'emballage de Bufomix Easyhaler.
- agiter et actionner l'inhalateur avant chaque inhalation.
- inspirer vigoureusement et profondément au travers de l'embout buccal pour s'assurer qu'une dose optimale est délivrée dans les poumons.
- ne jamais expirer au travers de l'embout buccal, ce qui réduirait la dose délivrée. Si cela arrive, le patient doit tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main afin d'évacuer la poudre, avant de répéter la procédure d'administration.
- ne jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans inhaler la poudre. Si cela arrive, le patient doit tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main afin d'évacuer la poudre avant de répéter la procédure d'administration.
- toujours remettre en place le capuchon antipoussière (et, le cas échéant, refermer la coque de protection) après usage afin d'éviter d'actionner le dispositif accidentellement (ce qui pourrait causer un surdosage ou un sous-dosage lors de l'utilisation suivante).
- se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. En cas de candidose oropharyngée, le patient doit également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations pratiquées en cas de besoin.
- nettoyer l'embout buccal avec un chiffon sec à intervalles réguliers. Le nettoyage ne doit jamais être réalisé à l'eau, parce que la poudre est sensible à l'humidité.
- remplacer Bufomix Easyhaler lorsque le compteur marque zéro, même si de la poudre est encore visible dans l'inhalateur.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines du lait).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

À l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire la dose de façon progressive plutôt que de l'interrompre brutalement.

Les patients doivent consulter un médecin s'ils estiment que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de Bufomix Easyhaler (voir rubrique 4.2). L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur de secours indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle de l'asthme et de la BPCO peut menacer le pronostic vital et exige que le patient se soumette à une évaluation médicale urgente. Dans ce cas, il faut envisager de renforcer le traitement par corticostéroïdes, en administrant des corticostéroïdes oraux, p. ex., ou d'instaurer un traitement antibiotique si une infection est présente.

Il faut recommander aux patients d'avoir en permanence leur inhalateur de secours à portée de main.

Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de Bufomix Easyhaler conformément à la prescription du médecin, même en l'absence de symptômes.

Une fois que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de réduire graduellement la dose de Bufomix Easyhaler. Il est important de soumettre les patients à un examen régulier lorsque le traitement est réduit. La plus faible dose efficace de Bufomix Easyhaler doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Les patients ne doivent pas prendre Bufomix Easyhaler pour la première fois durant une exacerbation ou si leur asthme s'aggrave de manière significative ou se détériore de façon aiguë.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir durant le traitement par Bufomix Easyhaler. Les patients doivent être invités à poursuivre le traitement, mais à consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par Bufomix Easyhaler.

Il n'y a pas de données provenant d'études cliniques avec des produits combinant les 2 principes actifs, le budésonide et le formotérol pour les patients présentant une BPCO avec une FEV₁, avant utilisation d'un bronchodilatateur, > à 50% de la valeur normale prédite et avec une FEV₁, après utilisation d'un bronchodilatateur, < à 70% de la valeur normale prédite (voir rubrique 5.1).

Comme avec d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se manifester et exacerber la respiration sifflante et l'essoufflement immédiatement après l'administration. Si le patient est victime d'un bronchospasme paradoxal, Bufomix Easyhaler doit être immédiatement interrompu, le patient doit être évalué et un traitement alternatif doit être mis en place, si nécessaire. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et doit être traité sans délai (voir rubrique 4.8).

Tous les corticostéroïdes en inhalation sont susceptibles de provoquer des effets systémiques, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur de longues périodes. L'apparition de ces effets est nettement moins probable avec un traitement par inhalation qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques potentiels incluent un syndrome de Cushing, des traits cushingoïdes, une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une réduction de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, une variété d'effets psychologiques et comportementaux, parmi lesquels hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants) (voir rubrique 4.8).

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.

Il faut tenir compte d'effets possibles sur la densité osseuse, en particulier chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque coexistant d'ostéoporose. Des études à long terme dans lesquelles du budésonide a été administré en inhalation à des enfants à des doses quotidiennes moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) ou à des adultes à des doses quotidiennes de 800 microgrammes (dose mesurée) n'ont mis en évidence aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. Aucune information concernant l'effet à des doses supérieures n'est disponible.

Si l'on suppose, pour quelque raison que ce soit, que la fonction surrénalienne est compromise par une corticothérapie systémique antérieure, le passage au traitement par Bufomix Easyhaler doit être effectué avec prudence.

Les bénéfices du traitement par budésonide en inhalation minimisent normalement le besoin de stéroïdes oraux, mais les patients provenant d'un traitement par stéroïdes oraux peuvent continuer de présenter un risque de réserve surrénalienne diminuée pendant une période prolongée. La récupération après l'arrêt de la stéroïdothérapie orale peut exiger un temps considérable et les patients dépendants des stéroïdes oraux passant au budésonide en inhalation peuvent donc continuer de présenter un risque d'insuffisance surrénalienne pendant une période prolongée. Dans ces circonstances, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien doit être surveillée régulièrement.

Un traitement prolongé avec des doses élevées – en particulier lorsqu'elles sont supérieures aux doses recommandées – de corticostéroïdes en inhalation peut également provoquer une suppression surrénalienne cliniquement importante. Un traitement de couverture additionnel par corticostéroïdes systémiques doit par conséquent être envisagé durant les situations de stress, telles que les infections graves ou les opérations chirurgicales non urgentes. Une réduction rapide de la dose de stéroïdes peut déclencher une crise surrénalienne aiguë. Les symptômes et signes susceptibles d'être observés lors de crise surrénalienne aiguë peuvent être assez vagues, mais peuvent inclure anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, céphalées, nausée, vomissements, diminution du niveau de conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

Le traitement par budésonide en inhalation ou stéroïdes systémiques supplémentaires ne doit pas être interrompu de manière abrupte.

Le passage du traitement oral à Bufomix Easyhaler s'accompagne d'une action stéroïde systémique généralement plus faible ; elle peut causer l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels qu'une rhinite, un eczéma et une douleur musculaire et articulaire. Ces manifestations doivent faire l'objet d'un traitement spécifique. Un effet glucocorticoïde insuffisant général doit être suspecté lorsque, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausée et vomissements surviennent. Une augmentation temporaire de la dose de glucocorticoïdes oraux est parfois nécessaire quand c'est le cas.

Pour minimiser le risque de candidose oropharyngée (voir rubrique 4.8), il faut recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien.

L'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si ce n'est pas possible, l'intervalle séparant l'administration des médicaments pouvant interagir doit être aussi long que possible.

Bufomix Easyhaler doit être administré avec précaution aux patients atteints de thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est de mise également lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut causer une prolongation de l'intervalle QTc.

Le besoin et la dose de corticostéroïdes en inhalation doivent être réévalués chez les patients souffrant de tuberculose pulmonaire active ou latente ou d'infections fongiques et virales des voies respiratoires.

Des doses élevées d'agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques peuvent provoquer une hypokaliémie parfois grave. L'administration concomitante d'agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques et de médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de potentialiser un effet hypokaliémiant, comme des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques, pourrait accroître un possible effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques. Une prudence particulière est requise lors d'asthme instable accompagné d'une utilisation variable de bronchodilatateurs de secours, d'asthme sévère aigu en raison de l'augmentation possible du risque associé par l'hypoxie et d'autres affections augmentant la probabilité d'hypokaliémie. Dans ces circonstances, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium.

Comme pour tous les agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques, des dosages supplémentaires du glucose sanguin doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, le risque de pneumonie semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques de ce type d'infection et celles d'une exacerbation sont souvent confondues.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie chez les patients atteints de BPCO.

Bufomix Easyhaler délivre environ 8 mg de lactose par inhalation. Cette quantité ne cause normalement pas

de problèmes chez les personnes intolérantes au lactose. L'excipient lactose contient de faibles quantités de protéines du lait qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes en inhalation. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire la dose de corticostéroïdes en inhalation à la plus faible dose permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme, si c'est possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques éventuels de suppression de la croissance doivent être soupesés avec soin. Il convient en outre d'envisager d'orienter le patient vers un spécialiste en pédiatrie respiratoire.

Des données limitées issues d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide par inhalation finiront par atteindre leur taille adulte cible. Une réduction initiale faible et transitoire de la croissance (environ 1 cm) a cependant été observée, en général au cours de la première année de traitement.

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

Interactions pharmacocinétiques

Il est fort probable que les inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs de la protéase du VIH) augmentent nettement les taux plasmatiques de budésonide et l'utilisation concomitante doit donc être évitée. Si ce n'est pas possible, l'intervalle séparant l'administration de l'inhibiteur et du budésonide doit être aussi long que possible (voir rubrique 4.4).

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à raison de 200 mg une fois par jour a augmenté les taux plasmatiques du budésonide donné simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) de six fois en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration n'a été multipliée que par trois en moyenne, ce qui montre que la séparation des administrations dans le temps permet de réduire l'élévation des taux plasmatiques. Des données limitées sur cette interaction avec des doses élevées de budésonide en inhalation indiquent que des augmentations marquées des concentrations plasmatiques (quatre fois en moyenne) peuvent survenir si 200 mg d'itraconazole sont administrés une fois par jour simultanément avec du budésonide en inhalation (dose unique de 1 000 µg).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol. Par conséquent, Bufomix Easyhaler ne doit pas être utilisé en combinaison avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de gouttes ophtalmiques), sauf pour des raisons impérieuses.

Le traitement concomitant avec de la quinidine, du disopyramide, de la procaïnamide, des phénothiazines, des antihistaminiques (terfénadine) et des antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

Le L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent en outre réduire la tolérance cardiaque aux sympathomimétiques β_2 -adrénergiques.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des agents possédant des propriétés similaires telles que la furazolidone et la procarbazine, peut déclencher des réactions

hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmies chez les patients soumis à une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou de médicaments anticholinergiques peut exercer un effet bronchodilatateur potentiellement additif.

L'hypokaliémie est susceptible d'accroître la tendance aux arythmies chez les patients traités avec des glucosides digitaliques.

L'hypokaliémie peut résulter d'un traitement avec des agonistes β_2 et peut être amplifiée par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des corticostéroïdes et des diurétiques (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme n'a été observée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Bufomix Easyhaler ou de l'association thérapeutique de formotérol et de budésonide chez la femme enceinte. Les données d'une étude sur le développement de l'embryon et du fœtus chez le rat n'ont pas révélé d'effet additionnel de l'association.

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de formotérol chez les femmes enceintes. Dans des études de reproduction effectuées chez l'animal, le formotérol a causé des effets indésirables lors d'expositions systémiques très élevées (voir rubrique 5.3).

Les données relatives à environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent aucune augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation de budésonide en inhalation. Les études effectuées chez l'animal ont révélé que les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Vu les doses recommandées, il est peu probable que cette constatation soit transposable à l'être humain.

Des études chez l'animal ont également démontré qu'un excès de glucocorticoïdes prénataux est associé, à des expositions inférieures à la fourchette de doses tératogènes, à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine et de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte, et à des modifications permanentes de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement.

Durant la grossesse, Bufomix Easyhaler ne doit être utilisé que lorsque les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. La plus faible dose efficace de budésonide nécessaire au maintien d'un contrôle adéquat de l'asthme doit être utilisée.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur l'enfant allaité n'est cependant anticipé. On ignore si le formotérol est excrété dans le lait maternel humain. Chez les rats, de faibles quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de Bufomix Easyhaler à des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour l'enfant.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel de budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une fertilité légèrement réduite chez les rats mâles

lors d'une exposition systémique à des doses élevées (voir rubrique 5.3).

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

Bufomix Easyhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Bufomix Easyhaler contenant à la fois du budésonide et du formotérol, les effets indésirables possibles sont ceux rapportés pour ces deux substances. Aucune augmentation de l'incidence d'effets indésirables n'a été constatée après l'administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables liés au médicament les plus courants sont les effets secondaires pharmacologiquement prévisibles du traitement par agonistes β_2 , comme les tremblements et les palpitations. Ceux-ci sont plutôt légers et disparaissent généralement après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables ayant été associés au budésonide et au formotérol sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1

<u>Classes de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable du médicament</u>
Infections et infestations	Fréquent	Candidoses de l'oropharynx, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées, telles qu'exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angio-œdème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, suppression surrénalienne, retard de croissance, réduction de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, changements comportementaux (principalement chez les enfants)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
	Très rare	Cataracte et glaucome
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations.
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, prolongation de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Variations de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, dysphonie y compris l'enrouement
	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

La candidose de l'oropharynx est due au dépôt du médicament. Il faut conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après la prise de chaque dose d'entretien afin de minimiser le risque. La candidose oropharyngée répond habituellement à un traitement antifongique topique sans qu'il soit besoin d'interrompre les corticostéroïdes en inhalation. Si une candidose oropharyngée se produit, les patients devront rincer leur bouche avec de l'eau après les inhalations nécessaires.

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se manifester en de très rares occasions (moins de 1 personne sur 10 000) et exacerber la respiration sifflante et l'essoufflement immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond aux bronchodilatateurs en inhalation à action rapide et doit être traité sans délai. Bufomix Easyhaler doit être interrompu immédiatement, le patient être évalué et un traitement alternatif être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques des corticostéroïdes en inhalation peuvent survenir, en particulier lorsque des doses

élevées sont prescrites sur des périodes prolongées. L'apparition de ces effets est nettement moins probable qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques possibles incluent le syndrome de Cushing, les traits cushingoïdes, la suppression surrénalienne, le retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la réduction de la densité minérale osseuse, la cataracte et le glaucome. Une plus grande sensibilité aux infections et une diminution du pouvoir d'adaptation au stress peuvent également apparaître. Les effets dépendent probablement de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure à des stéroïdes et à la sensibilité individuelle.

Le traitement par agonistes β_2 peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes en inhalation (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la

Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage de formotérol provoquerait probablement des effets caractéristiques des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques : tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes de tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, prolongation de l'intervalle QTc, arythmie, nausée et vomissements ont été rapportés dans des cas isolés. Un traitement de soutien et symptomatique peut être indiqué. Une dose de 90 microgrammes administrée sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas soulevé de préoccupations de sécurité.

Il est peu probable qu'un surdosage aigu de budésonide, même important, cause un problème clinique. Des effets glucocorticoïdes systémiques, comme un hypercorticisme et une suppression surrénalienne, peuvent survenir lors de l'utilisation chronique de doses excessives.

Si le traitement par Bufomix Easyhaler doit être retiré en raison d'un surdosage de la composante formotérol du médicament, la mise en place d'un traitement approprié par corticostéroïdes en inhalation doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires : Adrénergiques en combinaison avec des corticostéroïdes ou autres médicaments, à l'exception

d'anticholinergiques.

Code ATC : R03AK07

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Bufomix Easyhaler contient du formotérol et du budésonide, qui possèdent des mécanismes d'action différents et montrent des effets additifs en ce qui concerne la réduction des exacerbations de l'asthme. Les mécanismes d'action des deux substances respectives sont traités ci-dessous.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est utilisé en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire dépendante de la dose dans les voies respiratoires, réduisant ainsi les symptômes et le nombre d'exacerbations de l'asthme. Le budésonide en inhalation s'accompagne d'effets indésirables moins sévères que les corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact responsable de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est inconnu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β_2 -adrénergiques qui, lorsqu'il est utilisé en inhalation, provoque un relâchement rapide et durable des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur est dépendant de la dose et apparaît dans les 13 minutes qui suivent l'administration. La durée de l'effet est d'au moins 12 heures après administration d'une dose unique.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme

Les études cliniques chez les adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliore les symptômes d'asthme et la fonction pulmonaire et réduit les exacerbations. Dans deux études de 12 semaines, l'effet du budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire a été identique à celui de l'association libre de budésonide et de formotérol et supérieur à celui du budésonide seul. Un agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action a été utilisé à la demande dans tous les bras de traitement. Aucun signe d'atténuation de l'effet antiasthmatique au cours du temps n'a été décelé.

Deux études pédiatriques de 12 semaines portant sur 265 enfants âgés de 6 à 11 ans traités au moyen d'une dose d'entretien de budésonide/formotérol (deux inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à courte durée d'action à la demande ont été réalisées. Dans les deux études, la fonction pulmonaire a été améliorée et le traitement a été bien toléré par comparaison avec la dose correspondante de budésonide seul.

BPCO

Dans deux études portant sur 12 mois, les effets sur la fonction pulmonaire et le taux des exacerbations (définies par la prise de stéroïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou l'hospitalisation) chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère ont été évalués. Le critère d'inclusion dans les 2 études était une valeur de la FEV₁ avant utilisation du bronchodilatateur < à 50% de la valeur normale prédite. Dans ces études, la valeur médiane de la FEV₁ à l'inclusion, après utilisation du bronchodilatateur, était 42% de la valeur normale prédite. Le nombre moyen d'exacerbations par an (tel que défini ci-dessus) était significativement réduit avec budésonide/formotérol, comparativement avec le formotérol seul ou le placebo (fréquence moyenne 1,4 par comparaison avec 1,8 à 1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux par patients au cours des 12 mois était légèrement diminué dans le groupe budésonide/ formotérol (7-8 jours/ patient/ année comparativement au groupe placebo (11 – 12 jours) et au groupe formotérol (9 – 12 jours)). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, FEV₁ par exemple, budésonide/ formotérol ne s'est pas révélé supérieur au formotérol utilisé seul.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Bufomix Easyhaler et Symbicort Turbuhaler, association à doses fixes de budésonide et de formotérol, se sont avérés bioéquivalents en ce qui concerne l'exposition systémique totale et l'exposition via les poumons. L'association à doses fixes de budésonide et de formotérol Symbicort Turbuhaler et les monoproducts correspondants se sont avérés bioéquivalents en ce qui concerne l'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Une faible augmentation de la suppression du cortisol a malgré tout été constatée après administration de l'association à doses fixes par rapport aux monoproducts. On considère que cette différence n'exerce aucun impact sur la sécurité clinique.

Aucun signe d'interactions pharmacocinétiques n'a été observé entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques des substances respectives étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol en tant que monoproducts ou sous forme d'association à doses fixes. Pour le budésonide, l'ASC était légèrement plus importante, la vitesse d'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale plus élevée après administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après administration de l'association fixe. Le budésonide en inhalation est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes qui suivent l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de budésonide après administration au moyen de l'inhalateur de poudre oscillait entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire est compris dans la même fourchette que chez les adultes pour la même dose administrée. Les concentrations plasmatiques résultantes n'ont pas été déterminées.

Le formotérol en inhalation est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 10 minutes qui suivent l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen du formotérol après administration au moyen de l'inhalateur de poudre oscillait entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution et biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques avoisine 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (des métabolites O-déméthylés et déformylés actifs sont formés, mais ils sont observés principalement sous forme de conjugués inactivés). Lors du premier passage dans le foie, le budésonide subit une biotransformation importante (approximativement 90 %) en métabolites exerçant une activité glucocorticoïde faible. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6-bêta-hydroxybudésonide et la 16-alpha-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Rien ne suggère la présence d'interactions métaboliques ou de réactions de substitution entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

Une dose de formotérol est en grande partie transformée par métabolisme hépatique suivi d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés non métabolisés dans les urines. Le formotérol possède une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est de 17 heures en moyenne.

Le budésonide est éliminé par un métabolisme principalement catalysé par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines tels quels ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été détectées dans les urines. Le budésonide possède une clairance systémique élevée (environ 1,2 l/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique après administration I.V. est de 4 heures en moyenne.

La pharmacocinétique de budésonide ou formotérol chez les enfants et les patients présentant une insuffisance rénale est inconnue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être accrue chez les patients atteints de maladie hépatique.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique pour budésonide et formotérol augmente de façon linéaire avec la dose administrée.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études portant sur des animaux recevant du budésonide et du formotérol, donnés en association ou séparément, a pris la forme d'effets associés à une activité pharmacologique exagérée.

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que des corticostéroïdes tels que le budésonide provoquent des malformations (fente palatine, malformations squelettiques). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent toutefois pas transposables à l'être humain aux doses recommandées. Les études de reproduction portant sur des animaux recevant du formotérol ont mis en évidence une certaine réduction de la fertilité chez des rats mâles lors d'exposition systémique élevée et des pertes à l'implantation ainsi qu'une diminution de la survie dans la période postnatale précoce et une diminution du poids à la naissance à des expositions systémiques largement supérieures à celles atteintes durant l'utilisation clinique. Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent toutefois pas transposables à l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (qui contient des protéines du lait).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Après première ouverture du sachet laminé : 4 mois. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur de poudre multidose est composé de sept pièces en plastique et d'un ressort en acier inoxydable. Les matériaux plastiques de l'inhalateur sont : téréphtalate de polybutylène, polyéthylène basse densité, polycarbonate, styrène-butadiène, polypropylène. L'inhalateur est contenu dans un sachet laminé hermétique et emballé avec ou sans coque de protection (polypropylène et élastomère thermoplastique) dans une boîte en carton.

Présentations :

Bufomix Easyhaler, 320/9 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation :

60 doses

60 doses + coque de protection

120 doses (2 x 60 doses)

180 doses (3 x 60 doses)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

BE457173

Luxembourg

2014090231

- 0757676 : 1*60 doses
- 0757693 : 3*60 doses
- 0859131 : 2*60 doses

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 avril 2014
Date de dernier renouvellement : 05 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

07/2024