

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Miflonide Breezhaler 200 microgrammes poudre pour inhalation en gélule

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à 200 microgrammes contient 230 microgrammes de budésonide et libère 200 microgrammes de budésonide à partir de l'embout buccal de l'appareil lorsqu'il est administré à l'aide de l'inhalateur appelé « Miflonide Breezhaler ».

### Excipient à effet notoire :

Les gélules à 200 microgrammes contiennent 24,77 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

La gélule à 200 microgrammes a une coiffe opaque rose pâle et un corps transparent incolore et porte le logo « BUDE 200 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Miflonide Breezhaler est indiqué chez les patients asthmatiques âgés de 6 ans et plus pour le contrôle anti-inflammatoire à long terme de l'asthme persistant, incluant la prophylaxie des exacerbations aiguës de l'asthme.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Adapter soigneusement la posologie de manière individuelle, afin de déterminer la dose efficace minimale pour contrôler les symptômes de l'asthme. La posologie la plus faible contenue dans une seule gélule est de 200 microgrammes. S'il est nécessaire d'administrer une dose inférieure à 200 microgrammes, ce produit ne peut pas être utilisé.

Miflonide est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (voir rubrique 4.3).

#### Adultes :

Chez les adultes atteints d'asthme léger, le traitement peut être instauré avec la dose efficace minimale de 200 microgrammes une fois par jour.

La dose quotidienne habituelle recommandée est de 200 à 1600 microgrammes, fractionnée en 2 prises. Déterminer la dose d'entretien pour obtenir la dose efficace la plus faible nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme.

#### Populations particulières

#### Patients pédiatriques (6 ans et plus) :

Vu l'absence d'expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans, Miflonide Breezhaler ne doit pas être utilisé dans ce groupe d'âge.

Chez les enfants âgés de 6 ans et plus atteints d'asthme léger, le traitement peut être instauré avec une dose de 200 microgrammes une fois par jour. La dose quotidienne habituelle recommandée est de 200 à 400 microgrammes, fractionnée en 2 prises. Dans les cas d'asthme sévère, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 800 microgrammes par jour, à diviser en plusieurs prises.

Déterminer la dose d'entretien pour obtenir la dose efficace la plus faible nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme.

#### **Patients maintenus sous glucocorticoïdes oraux**

Miflonide Breezhaler peut permettre de remplacer ou de réduire significativement la dose des glucocorticoïdes oraux tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Au cours du passage d'une corticothérapie orale à un traitement par Miflonide Breezhaler, l'état du patient doit être relativement stable. Administrer une dose élevée de budésonide en association à la corticothérapie orale précédemment utilisée, pendant environ 10 jours. Diminuer ensuite progressivement la dose du corticostéroïde oral (par exemple, de 2,5 mg de prednisolone ou l'équivalent, chaque mois) jusqu'au niveau le plus faible possible. Dans de nombreux cas, il est possible de remplacer complètement le corticostéroïde oral par Miflonide Breezhaler. Pour obtenir des informations complémentaires sur l'arrêt des corticostéroïdes, voir rubrique 4.4.

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucune donnée ne suggère qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Sur la base des données pharmacocinétiques observées avec le budésonide par voie orale, il est peu probable que l'exposition systémique du médicament se modifie de manière cliniquement significative chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Aucune donnée ne suggère qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, étant donné que le budésonide s'élimine principalement par métabolisme hépatique, la prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Miflonide Breezhaler chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Sur la base des données pharmacocinétiques observées avec le budésonide par voie orale, il est peu probable que l'exposition systémique du médicament se modifie de manière cliniquement significative chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

#### **Patients âgés (plus de 65 ans)**

Aucune donnée ne suggère que les patients âgés de plus de 65 ans nécessitent une posologie différente de celle utilisée chez les patients plus jeunes.

#### **Administration**

Au cours du passage d'un inhalateur à un autre, la dose doit être de nouveau adaptée de manière individuelle. Afin de prévenir un enrouement, une irritation de la gorge et une candidose de la bouche et de la gorge et afin de réduire éventuellement le risque d'effets systémiques, il est recommandé de bien rincer la bouche à l'eau puis de recracher l'eau de rinçage après chaque administration. Il convient d'indiquer aux patients que les gélules sont destinées exclusivement à une utilisation par inhalation et qu'elles ne doivent pas être ingérées (voir rubrique 4.4). Le contenu des gélules est inhalé à l'aide d'un inhalateur appelé « Miflonide Breezhaler ».

Afin de s'assurer que le médicament atteint les zones cibles dans les poumons, apprendre aux patients à utiliser correctement l'inhalateur Miflonide Breezhaler, conformément aux instructions d'utilisation. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 6 ans.  
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Tuberculose pulmonaire active.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Nature prophylactique de la thérapie**

Afin de maintenir un contrôle optimal de l'asthme, les patients doivent être conscients de la nature prophylactique du traitement par le budésonide en inhalation et de la nécessité de prendre leur traitement régulièrement chaque jour, même lorsqu'ils sont asymptomatiques. Le budésonide ne soulage pas un bronchospasme aigu et ne convient pas non plus au traitement primaire de l'état de mal asthmatique ou d'autres épisodes asthmatiques aigus.

##### **Affections concomitantes**

Une prudence particulière est de rigueur chez les patients ayant des troubles concomitants tels qu'une tuberculose pulmonaire inactive et chez les patients atteints d'infections fongiques ou virales des voies respiratoires. Surveiller ces patients lorsqu'ils sont traités par Miflonide Breezhaler dans le cadre d'un traitement d'entretien de l'asthme.

La prudence est de rigueur au cours du traitement des patients atteints d'affections pulmonaires telles qu'une bronchectasie et une pneumoconiose, en raison du risque d'infections fongiques.

##### **Exacerbations de l'asthme**

Les exacerbations aiguës de l'asthme peuvent nécessiter une augmentation de la dose du budésonide ou l'instauration d'un traitement supplémentaire par une cure de courte durée de corticostéroïdes oraux et/ou d'un antibiotique en cas d'infection. Le budésonide ne permet pas d'obtenir le soulagement rapide des épisodes aigus d'asthme, qui nécessitent un bronchodilatateur inhalé à courte durée d'action.

##### **Bronchospasme paradoxal**

Comme c'est le cas avec d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut rarement survenir et s'accompagner d'une aggravation immédiate de la respiration sifflante après l'administration. En cas de bronchospasme, interrompre immédiatement le traitement par Miflonide inhalé, évaluer l'état du patient et instaurer une autre thérapie si cela s'avère nécessaire.

Conseiller aux patients de contacter leur médecin si leur asthme s'aggrave (augmentation de la fréquence du traitement par le bronchodilatateur à courte durée d'action ou persistance des symptômes respiratoires). Réévaluer l'état du patient et envisager la nécessité d'augmenter le traitement anti-inflammatoire ou une augmentation de la dose du corticostéroïde oral ou inhalé.

##### **Effets systémiques**

Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent survenir, particulièrement en cas d'utilisation de doses élevées prescrites pendant de longues périodes. La survenue de ces effets est beaucoup moins probable avec un traitement par inhalation qu'avec une corticothérapie orale. Les effets systémiques éventuels incluent un hypercorticisme/un syndrome de Cushing, des symptômes de type Cushing, une inhibition surrénalienne, une réduction de la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et plus rarement, une série d'effets psychologiques et comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez les enfants). Il est donc important d'ajuster la dose du corticostéroïde inhalé afin de déterminer la dose efficace la plus faible nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme.

Une altération de la fonction hépatique exerce un effet sur l'élimination des corticostéroïdes et induit une réduction de la vitesse d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Envisager la survenue d'éventuels effets indésirables systémiques.

Un traitement prolongé par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés, en particulier avec des doses supérieures à la posologie recommandée, peut donner lieu à une inhibition surrénalienne cliniquement significative. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne s'ils sont exposés à un stress important. Envisager un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie électorale.

Surveiller régulièrement la fonction surrénalienne en cas de diminution de la dose au cours d'un passage d'une corticothérapie systémique à une thérapie par corticostéroïdes inhalés, ainsi que chez les patients recevant un traitement prolongé par des doses élevées.

### **Effet sur la croissance**

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés. Si une réduction de la vitesse de croissance est constatée, réévaluer la thérapie en vue de réduire la dose du corticostéroïde inhalé, si possible, à la dose efficace la plus faible nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques potentiels d'inhibition de la croissance doivent être soigneusement évalués. Envisager également de référer le patient vers un pneumologue pédiatrique. On ignore les effets à long terme de cette réduction de la vitesse de croissance associée aux corticostéroïdes inhalés, y compris l'effet sur la taille adulte finale. Le potentiel de « rattrapage » de la croissance après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes inhalés par voie orale n'a pas été étudié de manière adéquate.

### **Médications concomitantes**

Éviter un traitement concomitant par itraconazole, kétoconazole, ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex. plusieurs antimycosiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH et antibiotiques macrolides) (voir rubrique 4.5).

Une candidose orale peut survenir pendant le traitement par corticostéroïdes inhalés. Cette infection peut nécessiter un traitement par des agents antifongiques adéquats et il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement chez certains patients (voir également rubrique 4.2).

### **Troubles visuels**

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.

### **Excipients**

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Précautions particulières :**

#### **Patients débutant le traitement par stéroïdes**

L'effet thérapeutique est généralement atteint dans les 10 jours. Chez les patients présentant une hypersécrétion bronchique, un traitement supplémentaire de courte durée (environ 2 semaines) par des corticostéroïdes peut être administré au début du traitement.

#### **Patients cortico-dépendants**

Au cours du passage d'une corticothérapie orale à un traitement par Miflonide Breezhaler, l'état du patient doit être relativement stable. Administrer une dose élevée de budésonide en association à la corticothérapie orale précédemment utilisée, pendant environ 10 jours. Diminuer ensuite progressivement la dose du corticostéroïde oral (par exemple, de 2,5 mg de prednisolone ou l'équivalent, chaque mois) jusqu'au niveau le plus faible possible. Dans de nombreux cas, il est possible de remplacer complètement le corticostéroïde oral par Miflonide Breezhaler.

Pendant le passage d'une corticothérapie orale à un traitement par Miflonide Breezhaler, certains patients présenteront une diminution de l'effet général du stéroïde. Les symptômes allergiques antérieurs tels qu'une rhinite et un eczéma peuvent réapparaître et les patients peuvent être incommodés par une léthargie, des douleurs musculaires ou articulaires et parfois par des nausées et des vomissements. Dans ces cas, un soutien médical actif peut s'avérer nécessaire afin d'encourager les patients à poursuivre le traitement par Miflonide Breezhaler et à maintenir l'arrêt de l'administration du corticostéroïde oral, sauf si cela ne s'avère pas médicalement justifié.

Traiter les allergies par des antihistaminiques et/ou des préparations topiques, incluant des corticostéroïdes en administration topique. Une augmentation temporaire de la dose du corticostéroïde oral pourrait également se justifier. Ne pas arrêter brutalement la corticothérapie systémique supplémentaire ni le traitement par budésonide. Une prudence particulière est de rigueur pendant les premiers mois suivant le passage d'une corticothérapie systémique à un traitement par budésonide inhalé, afin de s'assurer que la réserve corticosurrénale du patient est suffisante pour faire face à des situations critiques telles qu'un traumatisme, une intervention chirurgicale ou des infections sévères.

#### **Erreur de voie d'administration**

Il a été rapporté que certains patients ont par erreur ingéré par voie orale des gélules de Miflonide Breezhaler au lieu de les placer dans l'inhalateur. Dans la majorité des cas, l'ingestion n'a pas été associée à des effets indésirables. Les professionnels de santé doivent expliquer au patient le mode d'utilisation correct de Miflonide Breezhaler (voir rubrique 4.2). Si les symptômes respiratoires d'un patient auquel Miflonide Breezhaler a été prescrit ne s'améliorent pas, le professionnel de santé doit demander au patient comment il utilise Miflonide Breezhaler.

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

#### **Agents inhibiteurs du CYP3A4**

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, notamment de produits contenant du cobicistat, est susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables systémiques. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque accru d'effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques. Le cas échéant, les effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques devront être surveillés chez les patients.

La principale voie du métabolisme du budésonide ainsi que la cause du métabolisme majeur de premier passage est catalysée par le CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amiodarone, clarithromycine, télichromycine et érythromycine) peut induire une augmentation considérable de l'exposition systémique au budésonide (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. S'il est impossible de le faire, l'intervalle entre les administrations des médicaments présentant des interactions doit être le plus long possible et la fonction corticosurrénale doit être surveillée. Une réduction de la dose de budésonide pourrait également être envisagée.

Des données limitées concernant cette interaction pour des doses élevées de budésonide inhalé indiquent qu'une augmentation marquée des taux plasmatiques (augmentation d'en moyenne quatre fois) peut survenir en cas d'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole une fois par jour avec du budésonide inhalé (dose unique de 1000 µg).

#### **Agents inducteurs du CYP3A4**

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampicine) augmente le métabolisme du budésonide et en diminue l'exposition systémique (voir rubrique 5.2). On ignore si l'exposition pulmonaire se modifie.

Une élévation des concentrations plasmatiques et une augmentation des effets des corticostéroïdes ont été observées chez des femmes simultanément traitées par des œstrogènes et des stéroïdes contraceptifs, mais aucun effet n'a été observé en cas d'administration concomitante de budésonide et de contraceptifs oraux combinés faiblement dosés.

Étant donné la possibilité d'inhibition de la fonction surrénalienne, un test de stimulation à l'ACTH réalisé en vue de diagnostiquer une éventuelle insuffisance hypophysaire pourrait fournir des résultats faussés (valeurs faibles).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur Miflonide n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. La plupart des résultats d'études épidémiologiques prospectives et de données post-commercialisation à l'échelle internationale n'ont pas détecté d'augmentation du risque d'effets indésirables sur le fœtus et le nouveau-né du fait de l'inhalation du budésonide pendant la grossesse. Pour le fœtus comme pour la mère, il est important de maintenir un traitement adéquat de l'asthme au cours de la grossesse. Comme pour d'autres médicaments administrés pendant la grossesse, les bénéfices de l'administration de budésonide pour la mère doivent être comparés aux risques pour le fœtus.

Il convient d'utiliser la dose minimale efficace de budésonide nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme.

Les données issues d'environ 2000 grossesses exposées n'indiquent aucun risque tératogène accru associé à l'utilisation de budésonide inhalé. Au cours d'études réalisées chez l'animal, les glucocorticoïdes ont induit des malformations (voir rubrique 5.3). Cet effet n'est probablement pas pertinent chez l'être humain en cas d'administration des doses recommandées par inhalation.

Les études réalisées chez l'animal ont également identifié un effet d'une administration excessive de glucocorticoïdes pendant la période prénatale sur l'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine, de maladie cardiovasculaire chez l'adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement, à des expositions inférieures à celle induite par des doses tératogènes.

##### Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de budésonide, aucun effet chez les nourrissons allaités n'est attendu. Budésonide peut être utilisé pendant l'allaitement.

Le traitement d'entretien par budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez des femmes asthmatiques allaitantes induit une exposition systémique négligeable au budésonide chez les nourrissons allaités. Au cours d'une étude pharmacocinétique, la dose quotidienne estimée chez le nourrisson équivalait à 0,3 % de la dose quotidienne maternelle pour les deux niveaux de dose, et les concentrations plasmatiques moyennes chez les nourrissons étaient estimées à 1/600<sup>e</sup> des concentrations observées dans le plasma maternel, en admettant que la biodisponibilité orale du nourrisson soit totale. Les concentrations de budésonide mesurées dans tous les échantillons de plasma des nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de quantification.

Sur base des données observées avec le budésonide inhalé et puisque le budésonide présente une PC linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques après des administrations nasale, inhalée, orale et rectale, on s'attend à ce que l'exposition soit faible chez le nourrisson allaité, aux doses thérapeutiques de budésonide.

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du budésonide et ses effets sur la fertilité chez l'homme. Chez le rat, le budésonide administré par voie sous-cutanée n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité. Il n'existe aucune recommandation particulière pour les femmes en âge de procréer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. On considère que la survenue d'un tel effet est improbable.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés chez des patients traités par budésonide, par classe de systèmes d'organes selon la terminologie standard MedDRA.

<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Candidose oropharyngée
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, incluant : éruption cutanée, dermatite de contact, urticaire, angioœdème, prurit et réaction anaphylactique
<b>Affections endocriniennes</b>	
Rare	Signes et symptômes d'effets systémiques des corticostéroïdes, incluant : inhibition surrénalienne, réduction de la vitesse de croissance *, hypocorticisme, hypercorticisme, syndrome de Cushing
<b>Affections psychiatriques</b>	
Rare	Agitation, nervosité, modifications du comportement (principalement chez les enfants)
Peu fréquent	Anxiété, dépression**
Fréquence indéterminée	Troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Cataracte***, vision floue****
Rare	Glaucome
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	Dysphonie, toux, enrouement, irritation de la gorge
Rare	Bronchospasme, incluant un bronchospasme paradoxal
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Rare	Ecchymoses
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Spasmes musculaires, tremblements
Rare	Diminution de la densité minérale osseuse

\* voir « Population pédiatrique » ci-dessous

\*\* Les données d'essais cliniques portant sur 13119 patients sous budésonide par inhalation et 7278 patients sous placebo ont été regroupées. La fréquence de l'anxiété était de 0,52 % dans le groupe sous budésonide par inhalation et de 0,63 % dans le groupe sous placebo ; celle de la dépression était de 0,67 % dans le groupe sous budésonide par inhalation et de 1,15 % dans le groupe sous placebo.

\*\*\* Dans des études contrôlées contre placebo, on a également pu observer une cataracte peu fréquente dans le groupe sous placebo.

\*\*\*\* voir rubrique 4.4

Il existe un risque accru de pneumonie chez les patients présentant un diagnostic récent de BPCO et débutant le traitement par des corticostéroïdes inhalés. Cependant, une évaluation pondérée de la mise en commun de 8 études cliniques incluant 4643 patients atteints de BPCO traités par budésonide et

3643 patients randomisés pour ne recevoir aucun traitement par CSI, n'a démontré aucun risque accru de pneumonie. Les résultats issus des 7 premières de ces 8 études ont été publiés sous la forme d'une méta-analyse.

Des signes ou symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir avec les glucocorticoïdes par inhalation, probablement en fonction de la dose, de la durée d'exposition, de la prise concomitante et antérieure de corticoïdes et de la sensibilité des individus.

### **Population pédiatrique**

En raison du risque de retard de croissance au sein de la population pédiatrique, surveiller la croissance de la manière décrite à la rubrique 4.4.

L'enrouement et l'irritation de la gorge sont réversibles et disparaissent après l'arrêt du traitement, en cas de réduction de la dose et/ou de mise au repos de la voix.

En cas de candidose oropharyngée, il est conseillé aux patients de se rincer la bouche à l'eau ou de se brosser les dents après chaque administration. Dans la plupart des cas, cette affection répondra à un traitement antifongique local sans nécessiter l'interruption du traitement par budésonide.

Comme c'est le cas avec d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir. En cas de bronchospasme, il est indispensable d'interrompre immédiatement le traitement par budésonide et si nécessaire, instaurer un autre traitement et instaurer immédiatement un traitement par un bronchodilatateur inhalé à courte durée d'action.

### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

La toxicité aiguë du budésonide est faible. L'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) est le principal effet nocif associé à l'inhalation de doses élevées du médicament sur une courte période. Aucune mesure d'urgence particulière n'est nécessaire. Poursuivre le traitement par Miflonide à la dose efficace la plus faible nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour le traitement des maladies obstructives des voies respiratoires, médicaments par inhalation ; Glucocorticoïdes.

Code ATC : R 03 BA 02.

Le budésonide est un corticostéroïde à action topique. Comme les autres glucocorticoïdes inhalés, le budésonide exerce ses effets pharmacologiques par l'intermédiaire d'une interaction avec les récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes. La production de nombreuses cytokines différentes,



chémokines, enzymes et molécules d'adhésion cellulaire est inhibée. Le bénéfice maximal du traitement par budésonide en poudre pour inhalation est atteint environ 10 jours après le début du traitement. L'utilisation régulière de budésonide réduit l'inflammation chronique des bronches chez les patients asthmatiques. Le budésonide améliore ainsi la fonction respiratoire et les symptômes de l'asthme, il diminue l'hyperréactivité bronchique et prévient les exacerbations de l'asthme.

### **Population pédiatrique**

Bien qu'il n'existe aucune donnée spécifique disponible pour Miflonide Breezhaler, des données obtenues à partir de budésonide inhalé administré par le biais d'un type d'inhalateur différent chez 157 enfants âgés de 5 à 16 ans n'ont pas été associées à une augmentation de la survenue d'une cataracte sous-capsulaire postérieure.

### **Influence sur la concentration de cortisol plasmatique**

Des études réalisées chez des volontaires en bonne santé avec du budésonide ont mis en évidence des effets liés à la dose sur le cortisol plasmatique et urinaire. Aux doses recommandées, les données obtenues pour un autre produit à base de budésonide inhalé ont montré un effet significativement moindre sur la fonction surrénalienne que la prednisone 10 mg, comme indiqué par un test à l'ACTH.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La quantité de budésonide déposée dans les poumons est rapidement et complètement absorbée. Les concentrations maximales sont atteintes dans les 5 à 10 minutes suivant l'administration. Environ 25 à 30 % d'une dose unique sont déposés dans les poumons. Seulement 10 à 13 % de la fraction ingérée d'une dose inhalée est biologiquement disponible en raison du métabolisme présystémique significatif au niveau du foie.

### Distribution

Le taux de liaison du budésonide aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 % dans l'intervalle des concentrations variant entre 1 à 100 nmol/l. Le budésonide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution de budésonide à l'état d'équilibre est d'environ 183 à 301 litres.

Le budésonide est excrété dans le lait maternel, avec un rapport des concentrations lait/plasma d'environ 0,46. La dose quotidienne estimée chez le nourrisson équivaut à 0,3 % de la dose quotidienne maternelle, et les concentrations plasmatiques moyennes chez les nourrissons sont estimées à 1/600<sup>e</sup> des concentrations observées dans le plasma maternel, même en admettant que la biodisponibilité orale du nourrisson soit totale.

### Biotransformation

Le budésonide n'est pas métabolisé dans les poumons. Après absorption, le budésonide est largement métabolisé dans le foie et converti en métabolites (notamment, en 6 β-hydroxybudésonide et en 16 α-hydroxyprednisolone), qui ont une faible activité glucocorticoïde.

La principale voie du métabolisme du budésonide est celle du CYP3A4 et cette voie peut être affectée par les inhibiteurs ou les inducteurs connus de cette enzyme (voir rubrique 4.5).

### Élimination

Chez des volontaires humains ayant inhalé du budésonide marqué par radioactivité (au moyen d'un inhalateur-doseur), environ 32 % de la dose libérée se retrouvait dans l'urine et 15 % de la dose se retrouvait dans les selles.

Après l'inhalation, le budésonide n'était pas détecté dans l'urine tandis que la 16 α-hydroxyprednisolone était détectée.

Après administration intraveineuse, le budésonide a une clairance plasmatique élevée (84 l/h). La demi-vie d'élimination du budésonide était d'environ 2,8 à 5 h.

## **Populations particulières**

### **Patients âgés (plus de 65 ans)**

La pharmacocinétique du budésonide, lorsqu'il est administré sous forme de Miflonide Breezhaler, n'a pas été étudiée chez les patients de gériatrie. Néanmoins, les données limitées collectées chez des patients âgés de plus de 65 ans suggèrent que la pharmacocinétique des patients âgés ne présente aucune différence significative par rapport à celle des adultes plus jeunes, après administration orale et intraveineuse de budésonide.

### **Patients pédiatriques**

La pharmacocinétique du budésonide, lorsqu'il est administré sous forme de Miflonide Breezhaler, n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques. Néanmoins, les données collectées avec d'autres produits à base de budésonide inhalé suggèrent que la clairance normalisée en fonction du poids corporel est environ 50 % plus élevée chez les enfants de plus de 3 ans, par rapport à celle des adultes.

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique du budésonide inhalé n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, on a rapporté que la disponibilité systémique du budésonide était 2,5 fois plus élevée après administration orale chez des patients atteints de cirrhose, par rapport à celle des sujets témoins sains. On a rapporté qu'une insuffisance hépatique légère exerce peu d'effet sur l'exposition systémique au budésonide pris par voie orale.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicité en administration répétée ainsi que des études de sensibilisation cutanée, mutagénicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques prévues.

### Toxicité de la reproduction

Chez l'animal, les glucocorticoïdes, y compris le budésonide, ont induit des effets tératogènes incluant des fentes palatines et des anomalies du squelette. La survenue d'effets similaires est considérée comme peu probable chez l'être humain aux doses thérapeutiques.

Chez le rat, le budésonide inhalé à la dose de 0,25 microgrammes/kg n'a entraîné aucun effet tératogène. Le budésonide administré par voie sous-cutanée a montré des effets tératogènes aux doses supérieures ou égales à 100 microgrammes/kg/jour chez le rat et aux doses supérieures ou égales à 5 microgrammes/kg/jour chez le lapin avec les marges d'exposition maternelle d'environ 2,4 et 0,24 fois respectivement la dose inhalée humaine maximale de 400 microgrammes/jour, d'après la surface corporelle. Lors d'une étude développementale pré- et post-natale effectuée sur des rats ayant reçu du budésonide par voie sous-cutanée, on n'a observé aucun effet sur les rates gravides et sur leur descendance. Comme pour les autres glucocorticoïdes, on a montré que le budésonide administré par voie sous-cutanée est tératogène et foetotoxique (viabilité réduite des petits) chez le rat. Une foetotoxicité a également été constatée chez le lapin (réduction de la vitesse de croissance et mort foetale observées aux niveaux de dose toxiques pour la mère).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté (qui contient de petites quantités de protéines de lait).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

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

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium. Chaque plaquette contient 10 gélules.

Conditionnement individuel contient 2 x 10 ou 6 x 10 gélules et 1 inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 120 (lot de 2 conditionnements individuels de 6 x 10) gélules et 2 inhalateurs.

Conditionnement multiple contenant 180 (lot de 3 conditionnements individuels de 6 x 10) gélules et 3 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est important que le patient comprenne que, dans de très rares occasions, la gélule de gélatine pourrait se fragmenter et que de petites particules de gélatine pourraient atteindre la bouche ou la gorge après inhalation. Le patient doit être rassuré quant au fait que la gélatine fond dans la bouche et qu'elle peut être avalée. La survenue de ce phénomène est réduite si l'on ne perce pas la gélule plus d'une fois.



**Retirez le capuchon**

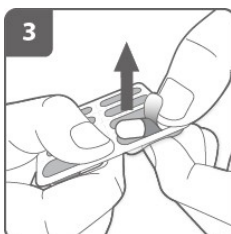
Les gélules ne doivent être extraites de leur emballage qu'immédiatement avant l'emploi.

#### Instructions pour la manipulation et l'utilisation



#### Ouvrez l'inhalateur

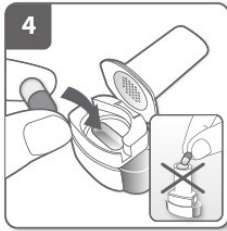
Maintenez fermement la base de l'inhalateur et faites basculer l'embout buccal pour ouvrir l'inhalateur.



#### Préparez la gélule

**Juste avant son utilisation**, avec les mains sèches, retirez une gélule de la plaquette.

N'avez pas la gélule.



#### **Insérez la gélule**

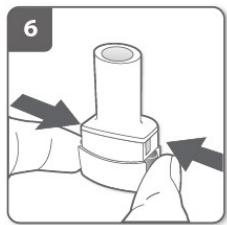
Placez la gélule dans la cavité qui lui est réservée.

**Ne placez jamais la gélule directement dans l'embout buccal.**



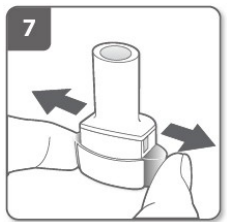
#### **Fermez l'inhalateur**

Fermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».

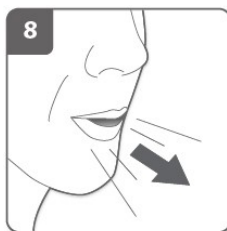


#### **Percez la gélule**

- Maintenez l'inhalateur droit, l'embout buccal dirigé vers le haut.
- Percez la gélule en pressant fermement et en même temps les deux boutons latéraux. **Ne faites ceci qu'une seule fois.**
- Vous devriez entendre un « clic » lorsque la gélule est percée.



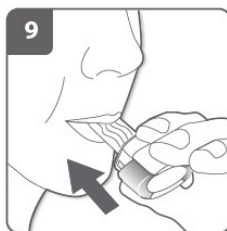
#### **Relâchez complètement les boutons latéraux**



#### **Expirez**

Avant de placer l'embout buccal en bouche, expirez complètement.

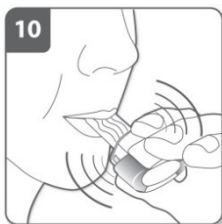
**Ne souffez pas dans l'embout.**



#### **Inhalez le médicament**

Pour inspirer profondément le médicament dans vos voies respiratoires :

- Maintenez l'inhalateur comme indiqué dans l'illustration. Les boutons latéraux doivent être positionnés à droite et à gauche. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Placez l'embout buccal dans votre bouche en serrez fermement les lèvres autour de l'embout.
- Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.



### Remarque :

Quand vous inspirez avec l'inhalateur, la gélule tourne sur elle-même dans la cavité et vous devriez entendre un bruit de ronronnement. Vous pourriez ressentir une saveur sucrée lorsque le médicament pénètre dans vos poumons.

### Informations supplémentaires

Occasionnellement, de très petits fragments de la gélule peuvent passer à travers le filtre et pénétrer dans votre bouche. Si cela arrive, vous sentirez ces fragments sur votre langue. L'ingestion ou l'inhalation de ces fragments n'est pas nocive. Le risque d'éclatement de la gélule augmente si vous percez accidentellement la gélule plus d'une fois (étape 6).

### Si vous n'entendez pas de bruit de ronronnement

La gélule peut être coincée dans la cavité. Si cela se produit :

- Ouvrez l'inhalateur et libérez la gélule en tapant délicatement sur la base de l'inhalateur. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Fermez l'inhalateur et inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 8 et 9.



### Retenez votre respiration

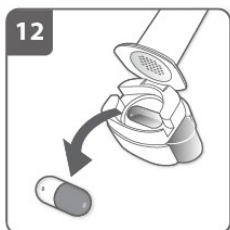
Après avoir inhalé le médicament :

- Retenez votre respiration au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible tout étant à l'aise après avoir retiré l'inhalateur de votre bouche.
- Ensuite, expirez.
- Ouvrez l'inhalateur pour vérifier s'il reste de la poudre dans la gélule.

### S'il reste de la poudre dans la gélule

- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 8, 9, 10 et 11.

La majorité des personnes sont capables de vider la gélule en une ou deux inhalations.



### Informations supplémentaires

Si la gélule est vide, vous avez reçu une quantité suffisante de votre médicament.

- Ouvrez de nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en retournant la cavité réservée à la gélule vers le bas. Jetez la gélule vide dans vos ordures ménagères.

Si votre prescription vous demande de prendre plus de 1 gélule, répétez les étapes 3 à 12 si nécessaire.

### Après avoir pris votre médicament

- Fermez l'inhalateur et remettez le capuchon.

Rincez-vous soigneusement la bouche à l'eau après avoir pris votre médicament. Recrachez l'eau de rinçage. Ceci réduira le risque de développer une infection fongique (muguet) dans la bouche.

Ne conservez pas les gélules dans l'inhalateur Miflonide Breezhaler.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Pharma SA, Medialaan 40, B- 1800 Vilvoorde

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE218531

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 octobre 2000

Date de dernier renouvellement : 24 juillet 2009

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

03/2017

Approbation : 06/2017