

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Budesonide Easyhaler 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose prémesurée contient 200 microgrammes de budésonide.

Avec le dispositif Easyhaler, la dose délivrée (libérée du dispositif) contient la même quantité de substance active que la dose prémesurée (libérée du réservoir).

Excipient à effet notoire: Lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre de couleur blanche ou presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'asthme persistant léger, modéré et sévère.

(Attention: Budesonide Easyhaler n'est pas adapté pour le traitement des poussées d'asthme aiguës.)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'effet thérapeutique débute après quelques jours et atteint son apogée après plusieurs semaines de traitement.

Lorsque les patients passent d'un traitement par un autre inhalateur à un traitement par Budesonide Easyhaler, le traitement doit être adapté au cas par cas. Il convient de prendre en compte la substance active, le schéma posologique et le mode d'administration.

On prescrira aux patients une posologie initiale de budésonide inhalé qui sera adaptée à la gravité et au niveau de contrôle de leur maladie.

La posologie doit être ajustée jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés. Elle sera ensuite diminuée jusqu'à ce que l'on obtienne la dose efficace la plus faible qui permette de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

Si nécessaire, des formes plus faibles de Budesonide Easyhaler sont disponibles, pour une dose plus adaptée.

La posologie initiale pour les adultes (y compris les personnes âgées et les adolescents de 12 à 17 ans) atteints d'asthme léger (Etape 2) et pour les enfants de 6 à 11 ans est de 200-400 microgrammes/jour. Si nécessaire, la posologie peut être portée jusqu'à 800 microgrammes/jour. Pour les adultes souffrant d'asthme modéré (Etape 3) et d'asthme sévère (Etape 4), la posologie initiale peut être augmentée

jusqu'à 1600 microgrammes/jour. Il est conseillé d'ajuster la dose d'entretien aux besoins de chaque patient, tout en prenant en compte la gravité de la maladie et la réponse clinique du patient.

Administration biquotidienne

Adultes atteints d'asthme léger, modéré ou sévère (y compris les personnes âgées et les adolescents de 12 à 17 ans) : La dose d'entretien habituelle est de 100-400 microgrammes deux fois par jour. Pendant les périodes d'asthme sévère, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1600 microgrammes administrés en (deux) doses fractionnées. La dose sera ensuite réduite dès que l'asthme est stabilisé.

Enfants âgés de 6 à 11 ans : La dose d'entretien habituelle est de 100-200 microgrammes deux fois par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 800 microgrammes administrés en (deux) doses fractionnées. La dose sera ensuite réduite dès que l'asthme est stabilisé.

Administration unique quotidienne

Adultes atteints d'asthme léger à modéré (y compris les personnes âgées et les adolescents de 12 à 17 ans) : Chez les patients n'ayant pas reçu préalablement de corticostéroïdes inhalés, la dose d'entretien habituelle est de 200-400 microgrammes une fois par jour. Chez les patients dont l'asthme est déjà contrôlé par des corticostéroïdes inhalés (par ex. budésonide ou dipropionate de bécloéthasone) administrés deux fois par jour, on pourra utiliser une dose quotidienne unique de maximum 800 microgrammes.

Enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme léger à modéré : Chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement par stéroïdes ou chez les patients dont l'asthme est déjà contrôlé par des corticostéroïdes inhalés (par ex. budésonide ou dipropionate de bécloéthasone) administrés deux fois par jour, la dose habituelle d'entretien est de 200-400 microgrammes une fois par jour.

Le patient devra passer à une dose quotidienne unique de la même importance que la dose quotidienne totale qu'il prenait auparavant (tout en prenant en compte le médicament et le mode d'administration). Par la suite, la dose sera réduite pour atteindre la dose la plus faible qui soit efficace pour contrôler l'asthme. Il faut avertir les patients qu'ils doivent prendre leur dose quotidienne unique le soir. Il est important que la dose soit prise régulièrement et à la même heure, chaque soir.

Les données actuelles sont insuffisantes pour pouvoir établir des recommandations quant au passage de patients sous corticostéroïdes inhalés plus récents à une dose quotidienne unique de Budesonide Easyhaler.

Il convient d'avertir les patients, notamment ceux qui suivent un schéma d'administration unique quotidien, que si leur asthme s'aggrave (par ex. s'ils utilisent leur bronchodilatateur plus souvent ou s'ils observent des symptômes respiratoires persistants), ils doivent doubler leur dose de corticostéroïdes en en prenant deux fois par jour. Ils doivent également être invités à contacter leur médecin dès que possible.

Les patients doivent également avoir toujours avec eux un bronchodilatateur d'action rapide capable de soulager des symptômes aigus de l'asthme.

Patients suivant un traitement par glucocorticostéroïdes oraux

Le passage d'un traitement par corticostéroïdes oraux à un traitement par corticostéroïdes inhalés, ainsi que la prise en charge qui s'ensuit, nécessitent une grande prudence. L'état de ces patients doit être raisonnablement stable avant d'entamer une thérapie à haute dose par corticostéroïdes inhalés, qui seront administrés deux fois par jour en plus de leur dose d'entretien habituelle de corticostéroïdes systémiques. Après 10 jours environ, on débutera le retrait des corticostéroïdes systémiques en réduisant graduellement la dose quotidienne (par exemple, une réduction chaque mois de 2,5 milligrammes de la dose de prednisolone ou de l'équivalent) jusqu'à atteindre la dose la plus faible

possible. Le remplacement complet des corticostéroïdes oraux par des corticostéroïdes inhalés peut être possible.

Mode d'administration

Produit destiné à être inhalé. Pour une réponse optimale, Budesonide Easyhaler poudre pour inhalation doit être utilisé régulièrement.

Instructions d'utilisation et de manipulation

Il convient de s'assurer que le patient a reçu d'un médecin ou d'un pharmacien les instructions nécessaires pour utiliser son inhalateur.

Easyhaler est un dispositif à débit inspiratoire. Cela signifie que, lorsque le patient inspire par l'embout buccal, la substance est entraînée par l'air inspiré dans les voies aériennes.

Remarque : Il est important de donner les instructions suivantes au patient :

- Il doit lire attentivement les instructions d'utilisation reprises dans la notice se trouvant dans l'emballage de l'inhalateur.
- Il est recommandé de conserver le dispositif dans l'étui de protection après avoir ouvert le sachet plastifié, cela pour optimiser la stabilité du produit pendant son utilisation et mieux protéger l'inhalateur.
- Il doit agiter et actionner le dispositif avant chaque inhalation.
- Il doit, en position assise ou debout, inspirer avec force et profondément par l'embout buccal afin de garantir l'administration d'une dose optimale dans les poumons.
- Il ne doit jamais expirer par l'embout buccal, car cela réduirait la dose administrée. Si cela se produit, il faut informer le patient qu'il doit tapoter doucement sur l'embout buccal afin de déverser la poudre sur une table ou dans le creux de la main et ensuite répéter la procédure de dosage.
- Il ne doit jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans avoir inhalé la poudre. Si cela se produit, il faut informer le patient qu'il doit tapoter doucement sur l'embout buccal afin de déverser la poudre sur une table ou dans le creux de la main et ensuite répéter la procédure de dosage.
- Il doit toujours replacer le capuchon anti-poussière et fermer l'étui de protection après utilisation afin de prévenir toute activation accidentelle de l'appareil (il délivrerait alors une dose trop importante ou trop faible lors de la prochaine utilisation).
- Il doit se rincer la bouche avec de l'eau ou se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite afin de réduire au maximum le risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix.
- Il doit nettoyer régulièrement l'embout buccal à l'aide d'un chiffon sec. Ne jamais utiliser de l'eau pour nettoyer le dispositif en raison de la sensibilité de la poudre à l'humidité.
- Il doit remplacer Budesonide Easyhaler lorsque le compteur arrive à zéro, même si de la poudre est toujours visible dans le dispositif.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (lactose, qui contient de petites quantités de protéines de lait).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Budesonide Easyhaler n'est pas indiqué dans le traitement de la dyspnée aiguë ou de l'état de mal asthmatique. Dans ces cas l'administration d'un bronchodilatateur inhalé à action de courte durée sera de rigueur.

Les patients doivent avoir conscience que Budesonide Easyhaler poudre pour inhalation est un traitement prophylactique et que, pour obtenir un effet optimal, il doit dès lors être utilisé régulièrement, même en l'absence de symptômes, et qu'il ne doit pas être interrompu brutalement.

Certains patients qui ont nécessité des doses élevées d'urgence de corticostéroïdes ou un traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés aux doses maximales recommandées peuvent également courir le risque d'une fonction surrénale compromise. Ces patients peuvent percevoir des signes et des symptômes d'une insuffisance surrénale dans des cas de stress intense. En cas de périodes de stress ou d'une chirurgie électorale un traitement complémentaire systémique par corticostéroïdes sera pris en considération.

Les patients qui ont auparavant été dépendants aux corticostéroïdes oraux peuvent, suite à un traitement prolongé par corticostéroïdes systémiques, développer des signes d'une altération de la fonction surrénalienne. Le rétablissement peut prendre un certain temps après l'arrêt de la thérapie par corticostéroïdes oraux et, dès lors, les patients stéroïdo-dépendants qui passent à un traitement par budésonide peuvent rester à risque pendant un temps considérable du fait de leur fonction corticosurrénale altérée. En pareilles circonstances, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysocortico-surrénalien (HPA) doit être contrôlée régulièrement.

La transition du patient d'un traitement oral vers un traitement par budésonide inhalé pourrait s'accompagner du retour de symptômes auparavant supprimés par le traitement systémique par glucocorticostéroïdes, comme une rhinite allergique, de l'eczéma, des douleurs musculaires ou articulaires. Un traitement spécifique doit être alors administré conjointement afin de traiter ces affections.

Pendant le retrait du traitement par corticostéroïdes systémiques, il se peut que certains patients ressentent un état général d'inconfort, sans pouvoir expliquer pourquoi exactement ils ne se sentent pas bien et ce malgré le maintien ou même l'amélioration de leur fonction respiratoire. Il faut encourager ces patients à poursuivre leur traitement par budésonide inhalé et leur retrait de corticostéroïdes oraux, sauf si des signes cliniques indiquent le contraire, par exemple des signes suggérant éventuellement une insuffisance surrénale.

Comme pour d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire. Il se manifeste par une brusque augmentation du sifflement respiratoire et de l'essoufflement dès l'inhalation de la dose. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide et doit être traité sans délai. Le budésonide doit être interrompu immédiatement. Le patient sera évalué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Lorsqu'un épisode aigu de dyspnée se produit malgré un traitement bien surveillé, un bronchodilatateur inhalé d'action rapide doit être utilisé et une nouvelle évaluation médicale doit être envisagée. Si les symptômes de l'asthme ne sont pas adéquatement contrôlés malgré les doses maximales de corticostéroïdes inhalés, il se peut que les patients nécessitent un traitement à court terme par corticostéroïdes systémiques. En pareil cas, il est nécessaire de maintenir le traitement par corticostéroïdes inhalés en association avec le traitement par voie systémique.

Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, en particulier avec les doses élevées prescrites pendant des périodes prolongées. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec les corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont notamment un syndrome de Cushing, des caractéristiques cushingoïdes, une suppression surrénalienne, un retard 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 ou comportementaux comportant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression ou de l'agressivité (en particulier chez les enfants).

Il est dès lors important que la dose de corticostéroïde inhalé soit titrée à la dose la plus faible permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

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 6 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.

Une candidose orale peut se manifester au cours d'un traitement par des corticostéroïdes inhalés. Pour réduire le risque de candidose orale et de raucité de la voix, il doit être conseillé aux patients de se rincer soigneusement la bouche ou de se laver les dents après chaque administration de corticostéroïdes inhalés. Une candidose orale peut nécessiter un traitement approprié par un médicament antimycosique et, dans le cas de certains patients, l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

L'exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être due à des infections bactériennes aiguës des voies respiratoires. Un traitement antibiotique peut s'avérer nécessaire. Il se peut que ces patients nécessitent une dose de budésonide inhalé plus élevée ainsi qu'un court traitement par corticostéroïdes oraux. Un bronchodilatateur d'action rapide doit être utilisé comme traitement « de secours » pour soulager les symptômes aigus de l'asthme.

Des soins particuliers et une surveillance thérapeutique spécifique adéquate des patients présentant une tuberculose active ou inactive sont nécessaires avant d'instaurer un traitement par Budésonide Easyhaler. De même, les patients atteints d'infections fongiques, virales ou autres des voies aériennes nécessitent une observation attentive et des soins particuliers. Ils ne doivent utiliser Budésonide Easyhaler que s'ils reçoivent également un traitement adéquat pour ces infections.

Chez les patients dont les sécrétions muqueuses dans les voies respiratoires sont excessives, une thérapie à court terme par corticostéroïdes oraux peut se révéler nécessaire.

Une fonction hépatique réduite affecte l'élimination des corticostéroïdes, ce qui résulte en un taux d'élimination plus lent et une exposition systémique accrue. Des effets systémiques éventuels peuvent alors survenir et la fonction de l'axe HPA doit être régulièrement contrôlée chez ces patients.

Il convient d'éviter tout traitement concomitant par kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou autre inhibiteurs puissants du CYP3A. S'il n'est pas possible d'éviter cette association, on respectera un intervalle aussi long que possible entre la prise des médicaments impliquant un risque d'interaction (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'intolérance au galactose, déficit en Lapp lactase ou malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Le lactose, un excipient de ce produit, contient de faibles quantités de protéines de lait et peut donc provoquer des réactions allergiques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, la thérapie sera réévaluée en vue de réduire, si possible, la dose de corticostéroïdes oraux jusqu'à ce que l'on obtienne la dose efficace la plus faible permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme. On envisagera également de diriger le patient vers un spécialiste en pneumologie pédiatrique.

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

Le médiateur principal du métabolisme du budésonide est la CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme, par ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, ciclosporine, éthinylestradiol, cobicistat et troléandomycine, peuvent donc augmenter plusieurs fois, l'exposition systémique au budésonide (voir rubrique 4.4).

Ceci a peu de signification clinique dans le cas d'un traitement à court terme (1-2 semaines) mais elle devra toutefois être prise en considération dans les traitements à plus long terme.

Il est attendu que l'administration 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 secondaires systémiques des corticostéroïdes : dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Puisqu'il n'y a pas de données disponibles qui pourraient étayer des doses recommandées dans ce cas, l'administration concomitante de ces médicaments sera évitée. Si ceci s'avère impossible, la période entre les traitements sera d'une durée aussi longue que possible, et une réduction de la dose de budésonide pourrait également être prise en considération.

Les données limitées concernant cette interaction avec des doses élevées de budésonide inhalé suggèrent que des augmentations très nettes des taux plasmatiques (en moyenne par un facteur quatre) peuvent se produire quand l'itraconazole, à raison de 200 mg une fois par jour, est administré en concomitance avec le budésonide inhalé (à raison d'une dose unique de 1000 µg). Des concentrations plasmatiques élevées et des effets potentialisés des corticostéroïdes ont été observés chez des femmes qui prenaient en même temps des œstrogènes et des contraceptifs à base de stéroïdes ; toutefois, aucun effet n'a été constaté dans le cas du budésonide administré en concomitance avec des contraceptifs oraux utilisés à faibles doses.

Puisque la fonction surrénale pourrait être compromise, un test de stimulation ACTH (hormone corticotrope) pour déterminer une insuffisance de l'hypophyse pourrait générer des résultats incorrects (valeurs faibles).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La plupart des résultats des études épidémiologiques prospectives et les données mondiales de post-commercialisation n'ont pas pu détecter un risque accru d'effets secondaires pour le fœtus et le nouveau-né suite à l'utilisation de budésonide par inhalation pendant la grossesse. Il est important tant pour le fœtus que pour la mère de maintenir un traitement de l'asthme adéquat pendant la grossesse. Comme avec d'autres médicaments administrés pendant la grossesse, le bénéfice de l'administration de budésonide pour la mère doit être évalué par rapport aux risques pour le fœtus. La dose efficace la plus faible de budésonide nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme doit être utilisée.

Dans les études portant sur les animaux, il a été démontré que les glucocorticostéroïdes induisaient des malformations (voir rubrique 5.3). Etant donné les doses recommandées, ce phénomène n'est pas susceptible d'être pertinent pour l'être humain.

Les études chez l'animal ont également identifié l'implication d'un excès prénatal de glucocorticoïdes dans les risques accrus de retard de croissance intra-utérine, de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte, de modifications permanentes de la densité en récepteurs des glucocorticoïdes, de la vitesse de renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement lors d'expositions à des doses inférieures à l'intervalle posologie tératogène.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, le budésonide pris aux doses thérapeutiques ne devrait pas avoir d'effets chez le nourrisson. Le budésonide peut être utilisé pendant la période de l'allaitement.

Un traitement d'entretien avec le budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) de mères asthmatiques pendant la période d'allaitement résulte en une exposition systémique négligeable chez les nourrissons.

Au cours d'une étude pharmacocinétique qui partait de l'hypothèse que la biodisponibilité orale chez le nourrisson est complète, la dose journalière chez l'enfant a été estimée à 0.3% de la dose maternelle

journalière pour les deux dosages ; la concentration plasmatique moyenne chez l'enfant a été estimée à 1/600^{ième} des concentrations observées dans le plasma maternel. Les concentrations de budésonide dans des échantillons de plasma de nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de la quantification.

Sur base de données concernant le budésonide inhalé et du fait que le budésonide après des administrations à des doses thérapeutiques nasales, par inhalation, orales et rectales démontre des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans les limites des intervalles des doses thérapeutiques, on estime que l'exposition au nourrisson est faible.

L'administration de budésonide inhalé à des femmes allaitantes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère l'emportent sur les risques éventuels auxquels l'enfant serait exposé.

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

Budésonide Easyhaler n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables possibles sont présentés par classe de système d'organes et par fréquence.

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$)

Très rares ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Candidose oropharyngée				
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (y compris éruption cutanée, dermatite de contact, urticaire, angioedème et réactions anaphylactiques)		
Affections endocriniennes			Hypocorticisme, hypercorticisme, signes et symptômes d'effets corticostéroïdes systémiques, y compris une insuffisance surrénalienne et un retard de croissance*		
Affections psychiatriques		Anxiété**, dépression**	Modifications comportementales (surtout chez les enfants), agitation, nervosité		Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, agressivité, irritabilité, psychose

Affections oculaires		Cataracte***, vision floue (voir rubrique 4.4)		Glaucome	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, irritation de la gorge		Raucité, dysphonie, bronchospasme (voir rubrique 4.4)		
Affections gastro-intestinales	Difficulté à avaler				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit, érythème, ecchymoses		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		Diminution de la densité osseuse	
Affections du système nerveux		Tremblements			

Un traitement par budésonide inhalé peut entraîner une infection à candida dans l'oropharynx. L'expérience a démontré que l'infection à candida survient moins souvent lorsque l'inhalation est réalisée avant les repas et/ou lorsque le patient se rince la bouche après l'inhalation. Dans la plupart des cas, cette infection peut être traitée par une thérapie anti-fongique sans nécessiter l'arrêt du traitement par budésonide inhalé.

Occasionnellement, des signes ou des symptômes d'effets systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent apparaître avec des glucocorticoïdes inhalés, probablement en fonction de la dose, la durée d'exposition, l'exposition concomitante et précédente à des corticostéroïdes, et la sensibilité individuelle. Ceux-ci incluent une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et une sensibilité accrue aux infections. La capacité à s'adapter au stress peut être altérée. Les effets systémiques décrits sont toutefois moins susceptibles de se produire avec le budésonide inhalé qu'avec les corticostéroïdes oraux.

***Population pédiatrique**

A cause du risque d'une retardation de la croissance dans la population pédiatrique, la croissance sera suivie comme décrit dans la rubrique 4.4.

** Les données d'études cliniques avec 13.119 patients sur budésonide inhalé et 7.278 patients sur placebo ont été poolées. La fréquence d'anxiété était de 0,52% avec budésonide inhalé et 0,63% avec placebo; la fréquence de dépression était de 0,67% avec budésonide inhalé et 1,15% avec placebo.

*** Dans les études contrôlées par placebo, la cataracte a également été fréquemment rapportée dans le groupe placebo.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
-------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes d'un surdosage

La toxicité aiguë au budésonide est faible. L'utilisation chronique de doses excessives peut entraîner des effets systémiques liés aux glucocorticostéroïdes, tels que sensibilité accrue aux infections, hypercorticisme et suppression surrénalienne. On peut observer une atrophie du cortex surrénalien, ainsi qu'une altération de la capacité d'adaptation au stress.

Prise en charge thérapeutique d'un surdosage

En cas de surdosage aigu, même à des doses excessives, il ne devrait pas y avoir de problème clinique. Le traitement par budésonide inhalé doit être poursuivi selon la dose recommandée afin de contrôler l'asthme. La fonction de l'axe HPA se rétablit en quelques jours.

Dans des situations de stress, il peut être nécessaire d'administrer des corticostéroïdes en mesure préventive (par ex. de fortes doses d'hydrocortisone). Les patients présentant une atrophie corticosurrénale sont considérés comme étant stéroïdo-dépendants et leur thérapie doit être ajustée pour obtenir le traitement d'entretien adéquat par un corticostéroïde systémique jusqu'à ce que leur état se soit stabilisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes, code ATC : R03BA02

Le budésonide est un glucocorticoïde qui possède une activité anti-inflammatoire locale élevée.

Effet anti-inflammatoire topique

Le mécanisme d'action exact des glucocorticostéroïdes dans le traitement de l'asthme n'est pas totalement élucidé. Les effets anti-inflammatoires tels que l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires et l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par des cytokines sont probablement importants.

Début de l'effet

Après une dose unique de budésonide inhalé par voie orale, délivrée par un inhalateur à poudre sèche, on obtient une amélioration de la fonction pulmonaire en quelques heures. Après l'utilisation thérapeutique de budésonide inhalé par voie orale, délivré par un inhalateur à poudre sèche, une amélioration de la fonction pulmonaire a été démontrée dans les 2 jours qui suivent l'instauration du traitement, même si le bénéfice maximum peut n'être obtenu qu'après un délai allant jusqu'à 4 semaines.

Réactivité des voies aériennes

On a également montré que le budésonide diminue la réactivité des voies aériennes à l'histamine et à la méthacholine chez les patients hyper-réactifs.

Asthme d'effort

Un traitement par budésonide inhalé a été utilisé avec succès pour la prévention de l'asthme d'effort.

Fonction de l'axe HHS

Une étude menée chez des volontaires sains avec Budesonide Easyhaler a montré des effets liés à la dose sur le cortisol plasmatique et urinaire. Aux doses recommandées, le budésonide induit moins d'effet sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisolone, comme l'ont montré des tests à l'ACTH.

Population pédiatrique

Des données limitées d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par budésonide inhalé finissent par atteindre leur taille adulte cible. Néanmoins, on a observé une réduction initiale, faible mais transitoire, de la croissance (environ 1 cm). Celle-ci se produit en général au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.4).

Des examens ophtalmologiques à l'aide d'une lampe à fente ont été effectués chez 157 enfants (de 5 à 16 ans) qui avaient suivi un traitement d'une durée de 3 à 6 ans, prenant une dose journalière moyenne de 504 µg. Les résultats ont été comparés avec ceux de 111 enfants asthmatiques du même âge. Le budésonide inhalé n'a pas été associé à une occurrence accrue de cataracte sous-capsulaire postérieure.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'activité de Budesonide Easyhaler est due à la substance mère active, le budésonide, qui consiste en un mélange de deux épimères (22R et 22S). Lors d'études sur l'affinité des récepteurs des glucocorticoïdes, le 22R se révèle deux fois plus actif que l'épimère 22S. Ces deux formes de budésonide ne s'interconvertissent pas. La demi-vie terminale est identique pour les deux épimères (2-3 heures). Chez les patients asthmatiques, 15-25% environ de la dose de budésonide inhalé à partir de Easyhaler atteint les poumons. La plus grande partie de la dose inhalée est retenue dans l'oropharynx et avalée si la bouche n'est pas rincée.

Absorption :

Après administration orale du budésonide, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 heures environ et la disponibilité systémique absolue est de 6-13%. Dans le plasma, 85 à 95% du budésonide sont liés aux protéines. Par contre, la concentration plasmatique maximale est atteinte 30 minutes environ après l'inhalation. La majeure partie du budésonide qui atteint les poumons est absorbée dans la circulation générale.

Distribution :

Le volume de distribution du budésonide se situe aux alentours de 3 L/kg. En moyenne, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 85-90%.

Biotransformation et Elimination :

Le budésonide est principalement éliminé par métabolisme. Le budésonide est rapidement et largement métabolisé au niveau du foie via le cytochrome P4503A4 en deux métabolites principaux. L'activité glucocorticoïde *in vitro* de ces métabolites est inférieure à 1% de celle du composé mère. Une inactivation métabolique négligeable est observée dans les préparations de poumon et de sérum humains.

Le budésonide est excrété dans les urines et les fèces sous la forme de métabolites conjugués et non conjugués.

Linéarité :

A des doses cliniquement suffisantes, la cinétique du budésonide est proportionnelle à la dose administrée.

Population pédiatrique

Le budésonide a une clairance systémique d'approximativement 0,5 L/min chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans. Calculée par kg de poids corporel, la clairance chez les enfants est approximativement 50% plus élevée que celle chez l'adulte. Le temps de demi-vie terminal du budésonide inhalé est approximativement de 2,3 heures chez les enfants qui souffrent d'asthme. Ceci est à peu près pareil pour un adulte sain.

Populations de patients spécifiques :

L'exposition au budésonide peut être augmentée chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques obtenues avec le budésonide n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité ou de potentiel carcinogène.

Des études animales consacrées à la toxicité de la reproduction ont montré que les glucocorticostéroïdes tels que le budésonide induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Cependant, ces résultats obtenus chez l'animal ne semblent pas être pertinents pour l'être humain, compte tenu des doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (contenant de faibles quantités de protéines de lait).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du produit tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture de la pochette plastifiée : 6 mois. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

En conditionnement pour la vente

A conserver dans l'emballage d'origine.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur à poudre multidoses est composé de sept parties en plastique et d'un ressort en acier inoxydable. Les parties en plastiques de l'inhalateur sont : couvercle – polyester ; couvercle de la chambre – LDPE ; chambre – polycarbonate ; cylindre mesureur et roue du compteur – acétal ; embout buccal – styrène-butadiène ; capuchon anti-poussière – propylène. Les matériaux plastiques de l'étui de protection sont du polypropylène et de l'élastomère thermoplastique. L'inhalateur est scellé dans une pochette plastifiée (PET, Al et PE) et conditionné avec ou sans étui de protection dans une boîte en carton.

Présentations :

Budesonide Easyhaler 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation.

- 120 doses
- 200 doses + étui de protection
- 200 doses
- 2 x 200 doses
- 600 doses (3 x 200 doses)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE266515

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

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

Date d'approbation : 10/2021