

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVOLIZER BUDESONIDE 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : Budésonide 200 microgrammes

Par dose délivrée.

Excipient à effet notoire:

10,7 mg de lactose monohydraté/dose délivrée.

La dose délivrée est la dose disponible pour le patient après le passage dans l'embout buccal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement continu de l'asthme persistant.

Remarque : le budésonide n'est pas destiné à soulager les symptômes aigus de l'asthme.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Si le traitement par Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation, est instauré en relais d'une corticothérapie inhalée délivrée par un autre dispositif, la posologie devra être revue et réajustée au cas par cas si nécessaire, en tenant compte de la substance active, du schéma posologique et du mode d'administration.

Patients n'ayant jamais reçu de corticoïdes et patients préalablement stabilisés par une corticothérapie inhalée :

Adultes (y compris personnes âgées) et enfants/adolescents de plus de 12 ans :

Posologie initiale recommandée : 200 – 400 microgrammes une ou deux fois par jour.

Posologie maximale recommandée : 800 microgrammes deux fois par jour.

##### *Population pédiatrique*

Enfants de 6 à 12 ans :

Posologie initiale recommandée : 200 microgrammes deux fois par jour ou 200 – 400 microgrammes une fois par jour.

Posologie maximale recommandée : 400 microgrammes deux fois par jour.

### Enfants de moins de 6 ans :

Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans car les données actuellement disponibles n'ont pas permis d'établir son efficacité et sa tolérance.

Remarque : pour l'administration de la dose de 400 microgrammes, une présentation en dose unitaire de 400 microgrammes est disponible.

La posologie sera adaptée en fonction des besoins du patient, la sévérité de sa maladie et la réponse clinique du patient. La posologie sera ajustée afin d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes. Il conviendra ensuite de rechercher la dose minimale efficace assurant une stabilisation des symptômes.

### Posologies recommandées :

Adultes (y compris personnes âgées) et enfants/adolescents de plus de 12 ans : entre 200 et 1 600 microgrammes/jour.

Enfants de 6 à 12 ans : entre 200 et 800 microgrammes/jour.

Chez les enfants et les adultes, y compris les personnes âgées, la dose quotidienne doit être administrée en deux prises par jour en début de traitement, durant les épisodes d'asthme sévère et au cours de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale.

Le schéma posologique en une prise par jour pour des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 microgrammes peut être envisagé chez les adultes, y compris les personnes âgées, ainsi que chez les enfants et les adolescents âgés de plus de 12 ans présentant un asthme léger à modéré préalablement contrôlé par une corticothérapie inhalée (budésonide ou dipropionate de béclométhasone) administrée en deux prises par jour.

Le schéma posologique en une prise par jour pour des doses quotidiennes allant jusqu'à 400 microgrammes peut être envisagé chez les enfants âgés de 6 à 12 ans présentant un asthme léger à modéré préalablement contrôlé par une corticothérapie inhalée (budésonide ou dipropionate de béclométhasone) administrée en deux prises par jour.

Lors du passage d'un traitement en deux prises par jour à un traitement en une seule prise par jour, la dose journalière totale doit être maintenue (en prenant en considération la substance active et la méthode d'administration). Il conviendra ensuite de réduire cette dose jusqu'à la dose minimale efficace assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme. Un traitement en une seule prise par jour ne peut être envisagé que si les symptômes d'asthme sont contrôlés.

En cas d'utilisation en une seule prise par jour, la dose sera administrée le soir de préférence.

En cas d'aggravation de l'asthme (telle que persistance des symptômes respiratoire ou augmentation de la consommation de bronchodilatateurs inhalés), la dose de corticoïde inhalé devra être augmentée. Chez les patients traités en une prise par jour, la dose quotidienne de corticoïde inhalé devra être doublée en passant à une administration en deux prises par jour. Toute détérioration du contrôle de l'asthme doit conduire le patient à consulter un médecin dans les meilleurs délais.

Le patient devra toujours tenir à sa disposition un médicament agoniste bêta-2 inhalé à action rapide pour le soulagement des symptômes aigus de l'asthme.

### Asthme

Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose peut permettre le remplacement ou une réduction significative de la dose de corticoïdes oraux tout en maintenant le contrôle de

l'asthme. Lorsque l'on passe des corticoïdes oraux au Novolizer Budésotide 200 microgrammes/dose, le patient doit être dans une phase relativement stable. Pendant 10 jours environ, une dose élevée de Novolizer Budésotide 200 microgrammes est alors administrée avec la dose précédemment utilisée de corticoïdes oraux.

Ensuite, la dose de corticoïdes par voie orale est progressivement réduite au plus bas niveau possible (par exemple 2,5 mg de prednisolone chaque mois ou l'équivalent). Dans de nombreux cas, il est possible de remplacer complètement le corticoïde oral par le Novolizer Budésotide 200 microgrammes. Pour plus d'informations sur le retrait des corticostéroïdes, voir la rubrique 4.4.

#### Modalités et durée du traitement

Novolizer Budésotide 200 microgrammes/dose est destiné au traitement au long cours. Il devra être administré régulièrement, conformément au schéma recommandé, même en l'absence de symptômes.

Une amélioration de l'asthme peut apparaître en l'espace de 24 heures, mais une à deux semaines supplémentaires de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'effet bénéfique maximum.

#### Mode d'administration

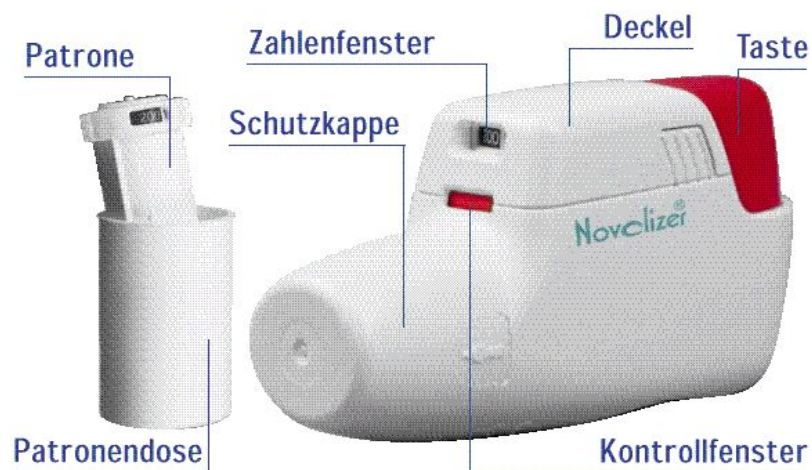
Voie inhalée.

Afin d'assurer une diffusion intrabronchique optimale du principe actif, l'inhalation devra être réalisée avec un flux régulier en inspirant aussi profondément et rapidement que possible (jusqu'à l'amplitude d'inspiration maximale). L'inhalateur est muni d'un système signalant si l'inhalation a été effectuée correctement par un déclic audible et un changement de couleur de la fenêtre de contrôle qui passe du vert au rouge. Si aucun déclic n'est émis et que la fenêtre ne change pas de couleur, le patient devra répéter l'inhalation. L'inhalateur reste bloqué jusqu'à ce que l'inhalation soit effectuée correctement.

Pour diminuer le risque de candidose buccale et de raucité de la voix, il est recommandé d'administrer le médicament avant les repas et de se rincer la bouche à l'eau ou de se brosser les dents après chaque inhalation.

Utilisation et manipulation de l'inhalateur de poudre (= Novolizer)

ent  
1.



Re  
ch  
arg  
em

Ap  
pu  
ye  
z  
lég  
ère  
me  
nt  
sur

les surfaces nervurées situées des deux côtés du couvercle, poussez celui-ci vers l'avant et retirez-le.

2. Retirer le film protecteur en aluminium du conditionnement de la cartouche et prélever une cartouche neuve.
3. Insérer la cartouche dans l'inhalateur de poudre (= Novolizer) en orientant le compteur de doses face à l'embout buccal.
4. Replacer le couvercle dans ses guides latéraux et le pousser horizontalement vers le bouton jusqu'à ce qu'il s'insère dans son logement. La cartouche peut être laissée dans l'inhalateur de poudre (= Novolizer) jusqu'à ce qu'elle soit vide ou pendant les six mois au maximum après l'insertion.

Remarque : Les cartouches de Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose ne peuvent être utilisées qu'avec l'inhalateur de poudre Novolizer.

#### Mode d'emploi

1. Lors de l'utilisation de l'inhalateur de poudre (= Novolizer), toujours tenir ce dernier horizontalement. D'abord, retirer le capuchon protecteur.
2. Appuyer à fond sur le bouton coloré. On perçoit alors un double déclic sonore et la couleur de la fenêtre de contrôle (en bas) passe du rouge au vert. Ensuite, relâcher le bouton coloré. La couleur verte de la fenêtre indique que l'inhalateur de poudre (= Novolizer) est prêt à l'emploi.
3. Expirer aussi profondément que possible (mais pas dans l'inhalateur de poudre).
4. Fermer les lèvres autour de l'embout buccal. Inhaler la poudre régulièrement, profondément et aussi rapidement que possible (jusqu'à l'inhalation maximale). Pendant cette inhalation, on doit entendre un déclic sonore prouvant que l'inhalation a été correctement effectuée. Retenir sa respiration pendant quelques secondes, puis respirer normalement.

Remarque : si le patient a besoin de plusieurs inhalations, répéter les étapes 2-4.

5. Replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal – l'inhalation est maintenant terminée.
  6. Le chiffre qui apparaît dans la fenêtre supérieure indique le nombre de doses restantes.
- Remarque : Il ne faut appuyer sur le bouton coloré qu'immédiatement avant l'inhalation.

Avec l'inhalateur de poudre (= Novolizer), l'inhalation involontaire d'une double dose est impossible. Le déclic sonore et le changement de couleur de la fenêtre de contrôle indiquent que l'inhalation a été effectuée correctement. Si la couleur de la fenêtre de contrôle demeure inchangée, il faut recommencer l'inhalation. Si l'inhalation n'est pas effectuée correctement après plusieurs tentatives, le patient doit consulter son médecin.

#### Nettoyage

L'inhalateur de poudre (= Novolizer) doit être nettoyé à intervalles réguliers et au minimum lors de chaque changement de cartouche. Pour connaître les instructions pour le nettoyage de l'appareil, se référer à la notice d'utilisation contenue dans la boîte.

Remarque : afin d'assurer une utilisation correcte de l'inhalateur, il convient d'expliquer soigneusement aux patients le mode d'emploi de l'appareil. Lors de l'utilisation de ce médicament chez l'enfant, il conviendra de s'assurer qu'un adulte surveille l'administration du médicament.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active budésonide ou à l'excipient lactose monohydraté (qui contient de faibles quantités de protéines de lait).

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

Le budésonide n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes de dyspnée aiguë ou de l'état de mal asthmatique. Pour ces situations il faut avoir recours aux mesures thérapeutiques conventionnelles.

Le traitement des exacerbations et des symptômes de l'asthme peut nécessiter une augmentation de la dose de budésonide. Il conviendra de recommander au patient d'avoir recours à un bronchodilatateur à effet rapide et de courte durée d'action pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

Ce médicament devra être utilisé avec prudence et sous surveillance des patients en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou latente. Un traitement antituberculeux devra être envisagé chez ces patients s'ils reçoivent un traitement par budésonide. De même, chez les patients atteints d'infections respiratoires fongiques, virales ou autres, ce traitement sera administré avec précautions et sous surveillance étroite. Il conviendra de s'assurer que la prise en charge thérapeutique adaptée de ces infections est menée en parallèle.

Les patients qui, malgré plusieurs tentatives, ne parviennent pas à effectuer correctement les inhalations doivent consulter leur médecin.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, comme pour les autres corticoïdes, l'élimination systémique du budésonide peut être diminuée, ce qui peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique. Chez ces patients, il convient donc d'être particulièrement vigilant quant à la survenue d'effets systémiques et les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien devront être régulièrement contrôlées.

La corticothérapie inhalée au long cours à fortes doses, en particulier avec des doses supérieures aux doses recommandées, peut entraîner une réduction cliniquement significative des fonctions surrénales. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'ils sont exposés à un stress important. Lors d'un épisode de stress ou en cas d'intervention chirurgicale, une corticothérapie de substitution par voie systémique devra être envisagée.

Des effets systémiques peuvent se produire avec des corticostéroïdes inhalés, en particulier à des doses élevées pour des périodes prolongées. Cependant, ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire lors d'un traitement par inhalation avec des corticostéroïdes que lors d'un traitement par voie orale. Peuvent ainsi être observés : syndrome de Cushing, des signes à caractère cushingoïde inhibition des fonctions surrénales, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, et, plus rarement, des effets variés d'ordre psychologique ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). En conséquence, la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.

Des troubles visuels ont été signalés après l'utilisation systémique et topique des corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes tels que la vision floue ou d'autres troubles visuels, le patient doit être dirigé vers un ophtalmologue pour l'évaluation des causes possibles qui peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale (CSCR) qui ont été rapportés suite à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et topiques.

L'utilisation concomitante de kétoconazole, d'inhibiteurs de la protéase du VIH ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle entre les traitements devra être aussi long que possible (voir aussi rubrique 4.5).

Des candidoses buccales peuvent survenir pendant la corticothérapie inhalée. Cette infection peut nécessiter un traitement antifongique approprié et chez certains patients l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir aussi rubrique 4.2).

Comme avec d'autres traitements administrés par voie inhalée, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation des sifflements bronchiques immédiatement après l'administration du produit. Dans ce cas, le traitement par le budésonide inhalé devra être interrompu immédiatement, et après examen du patient, un traitement alternatif sera instauré si besoin.

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire la dose de corticoïdes inhalés, si possible à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme. Les avantages de la corticothérapie et les risques possibles d'un retard de croissance devront être soigneusement soupesés. L'avis d'un pédiatre spécialisé en pneumologie est préconisé.

Précautions d'emploi chez les patients ne recevant pas de corticothérapie préalable : Chez les patients n'ayant préalablement jamais reçu de corticothérapie ou seulement quelques cures occasionnelles, l'effet du budésonide sur la fonction respiratoire, s'il est utilisé régulièrement selon les recommandations d'emploi, peut n'être ressenti par le patient qu'après environ 1 à 2 semaines. Toutefois, en cas de sécrétion muqueuse abondante et d'inflammation bronchique importante, l'obstruction peut être telle que le budésonide par voie inhalée ne peut exercer un effet optimal. Dans ces cas, une brève corticothérapie par voie systémique pourra être initiée en même temps que le traitement par voie inhalée par budésonide. La corticothérapie par voie inhalée sera poursuivie après la réduction progressive de la corticothérapie par voie systémique.

Précautions d'emploi lors du passage d'une corticothérapie par voie systémique à la corticothérapie inhalée :

Le remplacement de la corticothérapie par voie systémique, par Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose ne doit être envisagé que lorsque les symptômes d'asthme sont contrôlés. La corticothérapie par voie systémique ne devra pas être arrêtée brutalement chez ces patients qui présentent un risque d'inhibition des fonctions surrénales. Le traitement par Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose sera donc initié à fortes doses pendant environ 7 à 10 jours en adjonction à la corticothérapie systémique. Puis, la dose de corticoïde par voie systémique sera diminuée progressivement (par exemple par paliers de 1 milligramme de prednisolone ou l'équivalent une fois par semaine ou 2,5 milligrammes de prednisolone ou l'équivalent une fois par mois) en fonction de la réponse du patient et de la dose initiale du corticoïde par voie systémique. La corticothérapie par voie orale sera réduite au minimum et celle-ci pourra parfois être totalement remplacée par le budésonide inhalé.

Durant les premiers mois de remplacement de la corticothérapie par voie systémique par la corticothérapie inhalée, il peut être nécessaire de reprendre l'administration de corticoïde par voie systémique pendant les périodes de stress ou dans les situations d'urgence (exemple : infections sévères, traumatismes ou interventions chirurgicales). Ces précautions s'appliquent également aux patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes inhalés pendant des périodes prolongées. Dans ces cas, la fonction corticosurrénale peut également être inhibée et une supplémentation par une corticothérapie systémique peut être nécessaire pendant les périodes de stress.

La restauration des fonctions corticosurrénales peut être très longue. Il convient de contrôler régulièrement les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

Pendant la période de sevrage de la corticothérapie systémique, le patient peut éprouver une sensation non spécifique de malaise général, malgré la stabilisation ou même l'amélioration de la fonction respiratoire. Le patient devra être encouragé à poursuivre le traitement par le budésonide en inhalation et le sevrage de la corticothérapie orale, sauf si des signes cliniques évoquant une insuffisance surrénale apparaissent.

Après passage au traitement en inhalation, des symptômes ayant régressé au préalable avec la corticothérapie systémique, tels que rhinite allergique, eczéma ou myalgies et arthralgies peuvent réapparaître. Un traitement adapté de ces symptômes devra alors être envisagé.

Le traitement par le budésonide inhalé ne doit pas être interrompu brutalement.

Exacerbation des symptômes liés à une infection respiratoire aiguë :

Si les symptômes cliniques s'aggravent en raison de la survenue d'une infection respiratoire, une antibiothérapie adaptée devra être envisagée. La posologie du traitement par budésonide sera alors ajustée en fonction de l'état clinique du patient. Dans certains cas, le recours à une corticothérapie par voie systémique peut être nécessaire.

Si le traitement ne permet pas d'améliorer les symptômes ou de contrôler suffisamment l'asthme au bout de 14 jours, un avis médical sera demandé pour adapter la posologie ou clarifier la procédure d'inhalation.

Précautions d'emploi lors du passage de Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose à Novolizer Budésonide 400 microgrammes/dose :

Les patients qui n'ont pas une capacité de débit inspiratoire supérieur à 60 L/min, ainsi que les enfants, doivent être étroitement surveillés lors de l'instauration du traitement à la même posologie mais avec Novolizer Budésonide 400 microgrammes/dose en relais de Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose.

Le lactose peut contenir des protéines de lait. La quantité de lactose contenue dans Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose ne semble pas normalement provoquer de problèmes chez les personnes intolérantes au lactose.

Toutefois, chez les patients souffrant de déficits enzymatiques importants, une intolérance au lactose a été rapportée très rarement après inhalation de poudre contenant du lactose.

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

Le métabolisme du budésonide est essentiellement médié par les CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme, par exemple kétoconazole, itraconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, les produits contenant du cobicistat peuvent par conséquent augmenter plusieurs fois l'exposition systémique au budésonide, voir rubrique 4.4. Etant donné qu'il n'existe pas de données pour définir des recommandations posologiques, l'association devra être évitée sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques des corticostéroïdes, auquel cas il faut surveiller les effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. Si cela n'est pas possible, l'intervalle entre les traitements devra être aussi long que possible et une réduction de la dose de budésonide pourra être également envisagée.

Des données limitées sur cette interaction à de fortes doses de budésonide inhalé indiquent que des augmentations importantes des taux plasmatiques (en moyenne 4 fois) peuvent survenir si l'itraconazole, 200 mg une fois par jour, est administré simultanément avec du budésonide inhalé (dose unique de 1 000 microgrammes).

Des concentrations plasmatiques élevées et une augmentation des effets des corticoïdes ont été observées chez des femmes traitées également avec des contraceptifs œstro-progestatifs, mais aucun effet n'a été observé avec le budésonide et la prise simultanée d'un contraceptif combiné oral à faible dose.

La fonction surrénale pouvant être supprimée, un test de stimulation par l'ACTH pour diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut faire apparaître des résultats erronés (valeurs faibles).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

La plupart des résultats provenant d'études épidémiologiques et de données post-marketing à l'échelle mondiale n'ont pas permis de détecter un risque accru d'effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né de l'utilisation de la budésonide par inhalation pendant la grossesse. Il est important, tant pour la mère que pour le fœtus, de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse. Comme avec d'autres médicaments administrés durant la grossesse, le bénéfice de l'administration de la budésonide pour la mère doit être mis en balance avec les risques pour le fœtus.

### Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel mais aucun effet chez l'enfant allaité n'est attendu. Novolizer Budésonide 200 microgrammes/dose peut être utilisé pendant l'allaitement.

Le traitement d'entretien avec le budésonide par inhalation (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez les femmes asthmatiques qui allaitent, entraîne une exposition systémique négligeable au budésonide du nourrisson.

Dans une étude pharmacocinétique, la dose journalière estimée d'un nourrisson correspondait à 0,3% de la dose maternelle journalière pour les deux niveaux posologiques, et la concentration plasmatique moyenne chez le nourrisson était estimée à 1/600ème de la concentration plasmatique observée chez la mère, en supposant une biodisponibilité orale complète chez le nourrisson. Les concentrations du budésonide dans les prélèvements plasmatiques du nourrisson étaient toutes inférieures à la limite de la quantification.

Sur la base des données du budésonide par inhalation et le fait que le budésonide montre une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques après administrations par voies nasale, inhalée, orale et rectale, on peut estimer que l'exposition de l'enfant allaité est faible aux doses thérapeutiques de budésonide.

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

Le budésonide n'a pas d'incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du médicament sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences de survenue adoptées sont définies de la façon suivante :

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  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; inconnu (ne peut être estimé sur base des données disponibles).

Tableau sur les réactions indésirables classées par classe organe (SOC) et par fréquence

SOC	Fréquence	Réactions indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée y compris : œdème de Quincke Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Signes et symptômes d'effets corticostéroïdes systémiques y compris : inhibition de la



		fonction corticosurrénale et retard de croissance*
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression Anxiété
	Rare	Agitation Nervosité Troubles du comportement (en particulier chez l'enfant)
	Indéterminé	Troubles du sommeil Hyperactivité psychomotrice Agressivité
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements
Affections oculaires	Peu fréquent	Cataracte vision floue (voir aussi rubrique 4.4)
	Indéterminé	Glaucome
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Raucité de la voix Toux Irritation de la gorge
	Rare	Bronchospasme Dysphonie Enrouement**
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Irritation de la muqueuse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire Rash Eczéma Prurit Erythème Ecchymoses
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasmes musculaires
	Très rare	Diminution de la densité osseuse

\* cf. population pédiatrique ci-dessous

\*\* rare chez les enfants

Occasionnellement, des signes ou des symptômes d'effets systémiques secondaires typiques des glucocorticoïdes peuvent survenir avec les glucocorticoïdes inhalés, probablement en fonction de la dose, de la durée de l'exposition, de l'exposition concomitante ou antérieure à des corticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

#### Description des effets secondaires sélectionnés

Les essais cliniques réalisés sur 13.119 patients avec le budésonide inhalé et 7.278 patients sous placebo ont été consolidés. La fréquence de l'anxiété était de 0,52% pour le budésonide inhalé et de 0,63% pour le placebo; celle de la dépression était de 0,67% avec le budésonide inhalé et de 1,15% pour le placebo.

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

De légères irritations des muqueuses s'accompagnant d'une irritation de la gorge, de raucité de la voix et de toux sont souvent observées.

Le risque d'infections peut être augmenté. La faculté d'adaptation aux situations de stress peut être diminuée.

Il y a un risque accru de pneumonie chez des patients dont la BPCO a été nouvellement diagnostiquée et qui commencent un traitement par corticoïdes inhalés. Cependant, une évaluation pondérée de 8 études cliniques poolées incluant 4643 patients présentant une BPCO, traités avec du budésonide et 3643 patients randomisés recevant des traitements non corticoïdes inhalés n'a pas mis en évidence de risque accru de pneumonie. Les résultats des 7 premières études ont été publiés sous forme de méta-analyse.

Le lactose monohydraté contient de faibles quantités de protéines de lait et peut donc provoquer des réactions allergiques.

#### Population pédiatrique

En raison du risque de retard de croissance dans la population pédiatrique, la croissance devra être contrôlée comme indiqué dans la 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 : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou.

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

E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Un surdosage aigu avec Novolizer Budesonide 200 microgrammes/dose, même à doses excessives, ne devrait pas entraîner de problème clinique.

À plus long terme, l'atrophie du cortex surrénalien peut se produire. Les effets caractéristiques des glucocorticoïdes, par exemple sensibilité accrue aux infections, peuvent se produire. La capacité d'adaptation au stress peut être altérée.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits inhalés pour les maladies obstructives des voies respiratoires ; Glucocorticoïde, code ATC : R03BA02

Le budésonide est un glucocorticoïde de synthèse. Après inhalation, il exerce un effet anti-inflammatoire local sur la muqueuse bronchique.

Le budésonide traverse les membranes cellulaires et se lie à un récepteur protéique cytoplasmique. Ce complexe pénètre ensuite dans le noyau et y induit la biosynthèse de protéines spécifiques telles que la macrocortine (lipocortine). Les effets de type hormonal apparaissent après une certaine période de latence (30-60 min), et aboutissent à une inhibition de la phospholipase A2. Il est également possible que les doses thérapeutiques efficaces de budésonide (comme d'autres glucocorticoïdes anti-inflammatoires) inhibent l'expression de la COX-2 induite par les cytokines.

Sur le plan clinique, l'effet anti-inflammatoire aboutit par exemple à une amélioration des symptômes tels que la dyspnée. L'hyperréactivité bronchique aux stimuli exogènes est diminuée.

### Sécurité clinique

#### Croissance

Dans des études à court terme, un faible retard de croissance, généralement de nature transitoire, a été observé et se produit habituellement la première année de traitement. Des études observationnelles à long terme suggèrent que les enfants et les adolescents traités par des corticostéroïdes inhalés atteignent en général leur taille adulte prévue. Cependant, dans une étude, les enfants ayant reçu une forte dose de budésonide inhalé (400 microgrammes/jour) pendant une durée allant jusqu'à 6 ans, sans ajustement à la dose efficace la plus basse, sont devenus des adultes en moyenne 1,2 cm plus petits que les enfants traités par placebo sur une durée égale. Voir rubrique 4.4 pour la titration à la dose efficace la plus basse et le contrôle de la croissance des enfants.

#### Population pédiatrique

Des examens à la lampe à fente ont été effectués chez 157 enfants (âgés de 5 à 16 ans), traités avec une dose quotidienne moyenne de 504 microgrammes pendant 3 à 6 ans. Les résultats ont été comparés avec 111 enfants asthmatiques d'âges correspondants. Le budésonide par inhalation n'a pas été associé à une fréquence accrue de cataracte sous-capsulaire postérieure.

#### Influence sur la concentration plasmatique en cortisol

Des études menées chez des volontaires sains avec le budésonide inhalé ont montré l'effet lié à la dose sur le cortisol plasmatique et urinaire. Aux doses recommandées, le budésonide inhalé provoque significativement moins d'effet sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisone, comme le montre le test de stimulation à l'ACTH.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 30 minutes après l'inhalation. Après inhalation, la biodisponibilité systémique est de 37% au maximum et la concentration dans le plasma humain est de 0,63 nmol/L après l'inhalation d'une dose unique de 1 600 microgrammes.

Le seuil de déclenchement de l'inhalateur de poudre (= Novolizer) qu'il faut dépasser pour une inhalation correcte se situe à des débits inspiratoires de 35 à 50 L/min. Une linéarité des doses permettant le passage du Novolizer Budésonide 200 microgrammes au Novolizer Budésonide 400 microgrammes a été démontrée à des débits respiratoires supérieurs ou égaux à 60 L/min.

La dose de particules fines (particules < 5 µm) mesurée in vitro aux doses thérapeutiques est d'environ 30-50% par rapport à la dose nominale. Chez les sujets sains, environ 20-30% de la dose unitaire de budésonide pénètrent dans les poumons. Le reste se dépose dans la bouche, le nez et la gorge et est en grande partie dégluti. La fraction déglutie est soumise à un important effet de premier passage hépatique.

#### Distribution

Le budésonide possède un volume de distribution d'environ 3 L/kg. Le taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques est de 85-90%.

#### Biotransformation

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90%). Le budésonide est largement dégradé dans le foie en métabolites exerçant un faible effet glucocorticoïde. Les principaux métabolites du budésonide, le 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone, exercent un effet glucocorticoïde correspondant à moins de 1% de

l'effet du budésonide. Le budésonide est essentiellement métabolisé par la CYP3A, une des iso-enzymes du cytochrome P450.

#### Elimination

Les métabolites du budésonide sont excrétés sous forme inchangée ou conjuguée principalement par voie rénale. Le budésonide intact n'a pas pu être détecté dans les urines. Chez les adultes en bonne santé, le budésonide possède une clairance systémique élevée (approximativement 1,2 L/min), et la demi-vie d'élimination après administration i.v. varie en moyenne entre 2 à 3 heures.

#### Linéarité

Aux posologies utilisées en clinique, la cinétique du budésonide est dose-dépendante.

#### Population pédiatrique

Chez les enfants asthmatiques âgés de 4 à 6 ans, le budésonide a une clairance systémique d'environ 0,5 L/min. Par kg de poids corporel, les enfants ont une clairance qui est environ 50% plus élevée que chez les adultes. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est d'environ 2,3 heures chez les enfants asthmatiques. Elle correspond à celle observée chez les adultes en bonne santé.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études précliniques de toxicité chronique, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

Les glucocorticoïdes, y compris le budésonide, induisent des effets tératogènes chez l'animal, notamment des fentes palatines et des anomalies squelettiques. Ces observations ne sont néanmoins pas considérées comme prédictives d'un risque chez l'homme aux doses thérapeutiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

- Médicament (budésonide en cartouche dans son récipient)  
Durée de conservation avant la première ouverture : 3 ans.  
Durée de conservation après première ouverture : 6 mois.
- Dispositif Novolizer :  
Durée de conservation avant la première utilisation : 3 ans.  
Durée de conservation en cours d'utilisation : 1 an.

Remarque : le fonctionnement de Novolizer a été validé par des tests portant sur 2 000 doses unitaires. En conséquence, on peut utiliser au maximum 10 cartouches de 200 doses unitaires ou 20 cartouches de 100 doses unitaires avec ce dispositif (en l'espace d'un an), avant de le remplacer.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières de température.

Pendant l'utilisation, conserver l'inhalateur (Novolizer) bien fermé à l'abri de l'humidité.

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

1 cartouche (acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS)/polypropylène) contenant 100 ou 200 doses unitaires, correspondant à une quantité de 1,09g ou 2,18g de poudre, conditionnée dans un tube en polypropylène scellé par un film d'aluminium.

1 inhalateur de poudre (embout buccal en polycarbonate et dispositif en copolymère d'acrylnitrilbutadiènestyrol, polyoxyméthylène) conditionné dans un boîtier en polypropylène scellé par un film d'aluminium.

### **Taille des conditionnements :**

#### Conditionnements de départ :

1 cartouche contenant 100/200 doses unitaires et 1 inhalateur de poudre Novolizer

2 cartouches contenant chacune 200 doses unitaires et 1 inhalateur de poudre Novolizer

#### Conditionnements de recharge :

1 cartouche contenant 100 doses unitaires (Uniquement pour UK et Irlande)

1 cartouche contenant 200 doses unitaires

1 cartouche contenant 200 doses unitaires 2 cartouches contenant chacune 200 doses unitaires

#### Conditionnement hospitalier :

1 cartouche contenant 100 doses unitaires, et 1 inhalateur de poudre Novolizer. Boîte de 10.

#### Conditionnement échantillon :

1 cartouche contenant 100 doses unitaires et 1 inhalateur de poudre Novolizer

1 cartouche contenant 200 doses unitaires et 1 inhalateur de poudre Novolizer

Toutes les formes de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE: BE255132

LU: 2005040026

- 0397991: 1\*1 INHALATEUR + 1\*1 CARTOUCHE 100 D.
- 0398002: 1\*1 INHALATEUR + 1\*1 CARTOUCHE 200 D.
- 0398016: 1\*1 INHALATEUR + 1\*2 CARTOUCHE 200 D.
- 0398033: 1\*1 CARTOUCHE 200 D.
- 0398047: 1\*2 CARTOUCHE 200 D.

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

Date de première autorisation : 11-08-2003  
Date du dernier renouvellement : 03-10-2010

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

02/2023

Date d'approbation : 03/2023