

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MIFLONIL BREEZHALER 200 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Budésonide..... 200  
microgrammes

pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose (pouvant contenir des traces de protéines de lait)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant\*

\* l'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Miflonil Breezhaler existe en gélules dosées à 200 microgrammes et 400 microgrammes.

A titre indicatif :

- dans l'asthme persistant léger à modéré la dose préconisée se situe entre :
  - chez l'adulte : 400 à 800 microgrammes par jour
  - chez l'enfant à partir de 6 ans : 400 microgrammes par jour

(L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP\* comprise entre

20 et 30 %).

(L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP\* supérieure à 30%.)

- dans l'asthme persistant sévère la dose préconisée se situe entre :
  - chez l'adulte : 800 et 1600 microgrammes par jour,
  - chez l'enfant à partir de 6 ans : 400 et 800 microgrammes par jour.

(L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP\* supérieure à 30 %).

\* la variabilité du DEP s'évalue sur la journée

(DEP du soir - DEP du matin) ou sur une semaine.

$1/2$  (DEP du soir + DEP du matin)

En cas d'utilisation d'une autre spécialité à base de budésonide par voie inhalée, la posologie devra être réajustée individuellement.

## **Fréquence d'administration**

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, chez les patients présentant un asthme léger à modéré la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être ré-augmentés.

Le traitement d'un asthme léger peut être initié à la dose de 200 microgrammes en 1 prise par jour.

## **Populations particulières**

### *Population pédiatrique*

La possibilité d'utiliser Miflonil Breezhaler dépend de la capacité de l'enfant à utiliser correctement ce dispositif d'inhalation. Ce dispositif n'est pas adapté pour une administration aux enfants de moins de 6 ans.

### *Insuffisance rénale*

Il n'existe aucune étude clinique réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec Miflonil Breezhaler. Néanmoins, compte tenu de la pharmacocinétique du budésonide administré par voie inhalée, il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale (voir rubriques 5.2).

## Insuffisance hépatique

Il n'existe pas d'étude clinique réalisée chez des patients insuffisants hépatiques avec Miflonil Breezhaler. Néanmoins, le budésonide étant majoritairement éliminé par métabolisme hépatique, la prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique sévère. Il est peu probable que l'exposition systémique soit significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 5.2).

### **Mode d'administration**

Voie inhalée exclusivement.

Les gélules ne doivent PAS être avalées.

La poudre contenue dans les gélules sera administrée en utilisant uniquement l'inhalateur Breezhaler fourni à cet effet dans la boîte. Il convient d'utiliser l'inhalateur Breezhaler fourni à chaque nouvelle prescription.

Afin de s'assurer de l'administration correcte du médicament, le médecin et/ou un professionnel de santé doit :

- montrer au patient comment utiliser l'inhalateur,
- avertir le patient que les gélules sont uniquement destinées à être inhalées et qu'elles ne doivent pas être avalées,
- avertir le patient que les gélules doivent être utilisées uniquement avec l'inhalateur Breezhaler fourni à cet effet dans la boîte.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

#### **Retirer le capuchon**

#### **Ouvrir l'inhalateur**

Tenir fermement la base de l'inhalateur et incliner l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

#### **Préparer la gélule**

Immédiatement avant utilisation, avec les mains sèches, extraire une gélule de la plaquette.

La gélule ne doit pas être avalée.

#### **Insérer la gélule**

Placer la gélule dans son logement.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

Fermer l'inhalateur

Refermer l'inhalateur jusqu'à ce qu'un "clic" soit entendu.

## **Percer la gélule**

- Tenir l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
- Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.
- Un « clic » est entendu lorsque la gélule est percée.

## **Relâcher complètement les boutons latéraux**

### **Expirer**

Expirer à fond avant de placer l'embout buccal dans la bouche. Ne pas souffler dans l'embout buccal.

### **Inhaler profondément la poudre contenue dans la gélule:**

- Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.
- Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer les lèvres.
- Inspirer rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.

### **Note :**

Lors de l'inspiration dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et un bourdonnement est entendu. Un goût sucré peut être ressenti lors de l'inhalation

### **Informations supplémentaires**

Des fragments minuscules de la gélule (composé de gélatine) peuvent parfois traverser le filtre et entrer dans la bouche. Si cela se produit, les fragments peuvent être ressentis sur la langue. Le fait d'avaler ou d'inhaler ces morceaux ne présente aucun risque. Le risque que la gélule se fragmente est augmenté si la gélule est percée plusieurs fois (étape 6).

**Si le bourdonnement n'est pas entendu:**

Il se peut que la gélule soit coincée dans son logement. Dans ce cas :

- ouvrir l'inhalateur et libérer avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.
- fermer l'inhalateur et inhaler à nouveau la poudre en répétant les étapes 8 et 9.

**Retenir sa respiration**

Après avoir inhalé le médicament :

- retirer l'inhalateur de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- expirer ensuite.
- ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

**S'il reste de la poudre dans la gélule :**

- fermer l'inhalateur.
- répéter les étapes 8, 9, 10 et 11.

En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

**Informations supplémentaires**

Si la gélule est vide, cela signifie que l'inhalation a été réalisée de façon adaptée.

Une fois l'inhalation terminée :

- ouvrir à nouveau l'embout buccal et retirer la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. La gélule vide peut être jetée avec les ordures ménagères.

Si plusieurs gélules sont prescrites, les étapes 3 à 12 devront être répétées autant de fois que nécessaire.

- fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.

Le patient devra bien se rincer la bouche à l'eau après l'inhalation en recrachant l'eau de rinçage afin de diminuer le risque de candidose buccale et/ou d'irritation pharyngée (voir rubrique 4.4. et 4.8.).

Les gélules ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur Breezhaler.

Erreur d'utilisation : des cas de patients ayant avalé par erreur des gélules de Miflonil au lieu de les placer dans le dispositif d'inhalation ont été rapportés. Dans la majorité des cas, ces ingestions n'ont pas entraîné d'effets indésirables. En cas d'inefficacité du traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas les gélules au lieu d'en inhaler le contenu à l'aide de l'inhalateur prévu à cet effet.

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

- Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un broncho-dilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du broncho-dilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en broncho-dilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, il faut craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de l'asthme et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

La prudence est requise en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.

Risque de pneumonie. Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (voir également rubrique 4.2).

Une dysphonie peut apparaître. Elle est réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction des doses et / ou après mise au repos de la voix (voir rubrique 4.8).

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme peut survenir se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Miflonil Breezhaler devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, ecchymoses, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 microgrammes /j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 microgrammes /j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet à des doses plus élevées.

Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée au long cours aux posologies maximales recommandées, peuvent développer une insuffisance surrénalienne. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situation de stress sévère. Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. Une corticothérapie de

supplémentation devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet corticoïde systémique est diminué ce qui peut entraîner la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance glucocorticostéroïde doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants apparaissent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.

En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des corticoïdes est réduite et en conséquence expose les patients à des concentrations systémiques plus élevées et une augmentation du risque d'effets systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique.

Ce médicament contient du lactose. Le lactose est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). De plus, le lactose peut contenir des traces de protéines de lait pouvant déclencher des réactions allergiques chez les patients allergiques aux protéines de lait (voir rubriques 4.3. et 6.3.).

### **Population pédiatrique**

Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparaît habituellement pendant la 1<sup>ère</sup> année de traitement. Des études à long terme en pratique clinique suggèrent que les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent en moyenne leur taille adulte prédite. Toutefois, dans une étude clinique à long terme menée en double aveugle, dans laquelle la dose administrée de budésonide inhalé n'était généralement pas ajustée à la dose minimale efficace, les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé ont atteint une taille adulte en moyenne de 1,2 cm de moins que ceux randomisés sous placebo. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.

### **Sportif**

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

### **Associations déconseillées**

#### **+ Cobicistat**

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, incluant les spécialités contenant du cobicistat, est susceptible d'augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. L'association doit être évitée à moins que le bénéfice soit supérieur au risque d'effets indésirables



systémiques liés aux corticostéroïdes. Dans ce cas ces patients devront être surveillés pour ces effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Itraconazole, kétonazole, voriconazole, inhibiteurs de protéases boostés par rinatovir**

En cas d'utilisation prolongée de budésonide inhalé, augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique ou par inhibition enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.

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

#### **Grossesse**

Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques.

Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse.

Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin et en recherchant la dose minimale efficace, quel qu'en soit le terme.

La dose efficace la plus faible de budésonide nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme devrait être utilisée.

#### **Allaitement**

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, une étude de pharmacocinétique a montré qu'après administration de budésonide inhalé aux doses de 200 ou 400 microgrammes deux fois par jour, l'exposition systémique au budésonide chez les enfants allaités était négligeable. A doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité.

Le budésonide peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

#### **Fertilité**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité chez l'Homme.

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

Le budésonide par voie inhalée n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables imputables au budésonide par voie inhalée sont listés ci-après par classe-organe (MEDRA) et sont présentés par ordre décroissant de fréquence (convention CIOMS III suivante) : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Classe organe	Fréquence	Evènement indésirable
---------------	-----------	-----------------------

Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée*
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que : rash cutané, prurit, urticaire, dermatite de contact, angioedème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	Rare	Inhibition des fonctions surrénaliennes, hypercorticisme, syndrome de Cushing, retard de croissance**
Troubles oculaires	Peu fréquent	Cataracte, vision floue (voir rubrique 4.4)
	Indéterminé	Glaucome
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, dépression
	Rare	Impatiences, nervosité, agitation, troubles du comportement (principalement chez les enfants), troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité
Troubles du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements
Troubles respiratoires, ORL, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux, raucité de la voix, irritation pharyngée
	Rare	Bronchospasme, dysphonie
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Rare	Ecchymoses
	Indéterminé	Hématomes sous cutanés, amincissement cutanés
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Contractures musculaires
	Rare	Diminution de la densité minérale osseuse, raréfaction du tissu osseux

\* Cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié. Il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises et peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.

#### \*\* Population pédiatrique

Compte-tenu du risque de ralentissement de croissance dans la population pédiatrique, la croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (voir rubrique 4.4.)

#### Effets possibles :

Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés probablement en fonction de la dose et du temps d'exposition (voir rubrique 4.4.)

Il existe un risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO (voir rubrique 4.4).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

### **4.9. Surdosage**

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Un surdosage aigu en budésonide même à doses excessives ne devrait pas avoir d'impact clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOÏDE, code ATC : R03BA02.**

### **Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques**

Le budésonide est un glucocorticoïde. Administré par voie inhalée, il exerce une action locale anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique.

Comme d'autres glucocorticoïdes inhalés, le budésonide exerce ses effets pharmacologiques en interagissant avec les récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide par voie inhalée sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 microgrammes/24 heures.

Des études chez des volontaires sains avec le budésonide ont montré des effets dose-dépendants sur le plasma et le cortisol urinaire.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets.

Le pic de concentration plasmatique de budésonide est atteint 30 minutes après l'inhalation. La biodisponibilité absolue est de 73% après correction pour la dose déposée dans l'oropharynx. En raison du métabolisme de premier passage hépatique, seulement 10% à 13% de la fraction déglutie de la dose inhalée sont retrouvée dans la circulation sanguine.

Aux doses thérapeutiques, la concentration plasmatique maximale et le profil de l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement avec la dose.

#### **Distribution**

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 % pour des concentrations de 1 à 100 nmol/l. Le budésonide est largement retrouvé dans les tissus, le volume de distribution du budésonide est d'environ 3 litres/kg de poids corporel.

## **Biotransformation**

Le budésonide n'est pas métabolisé au niveau des poumons.

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90%) avec transformation en métabolites de très faible activité glucocorticoïde (6-bêta-hydroxybudésonide et 16-alpha-hydroxyprednisolone).

Ces métabolites sont excrétés dans les urines, inchangés ou après conjugaison.

Le budésonide est principalement métabolisé par le CYP3A4 et peut être affecté par les inhibiteurs ou inducteurs de cette enzyme (voir rubrique 4.5).

## **Élimination**

Chez des volontaires ayant inhalé du budésonide radiomarqué, environ 32% de la dose libérée a été retrouvée dans les urines et 15% dans les selles. Après inhalation, la 16-alpha-hydroxyprednisolone, mais pas le budésonide, a été détectée dans les urines.

La clairance plasmatique est élevée (84 litres/heure) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2,8 à 5 heures.

## **Populations particulières**

### **Population pédiatrique**

Miflonil Breezhaler n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique. Néanmoins, des données issues de l'expérience avec d'autres médicaments inhalés contenant du budésonide ont mis en évidence une clairance plasmatique du budésonide d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques environ 50% plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain.

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

Miflonil Breezhaler n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Néanmoins, les quelques données disponibles n'évoquent pas de différence significative entre la pharmacocinétique du budésonide chez le sujet âgé et chez l'adulte plus jeune.

### **Insuffisance hépatique**

Miflonil Breezhaler n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques. Néanmoins, la biodisponibilité systémique du budésonide administré par voie orale a été retrouvée 2,5 fois plus élevée chez des patients ayant une cirrhose hépatique comparés aux sujets sains. Il est probable que l'exposition systémique du budésonide administré par voie orale ne soit pas significativement augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

### **Insuffisance rénale**

Miflonil Breezhaler n'a pas été étudiée chez les insuffisants rénaux. Néanmoins, il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale. Cependant, les métabolites du budésonide étant excrétés dans les urines, une augmentation du risque d'événements indésirables dus à l'accumulation de métabolites ne peut être exclue en cas d'insuffisance rénale sévère.

Interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 :

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, cobiciscat et inhibiteurs des protéases). Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient augmentées que d'un facteur 3, traduisant une interaction pharmacocinétique moindre lorsque les produits sont administrés à distance. Des données limitées avec le budésonide administrés à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide (en moyenne d'un facteur 4) lors de l'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (en une dose unique de 1000 microgrammes).

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

Chez l'animal la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il a été montré que le budésonide administré par voie orale augmentait l'incidence de tumeurs hépatiques chez le rat mâle à des doses de 25 microgrammes/kg/jour. Ces effets ont également été observés lors d'une étude de suivi au long cours réalisés avec d'autres corticoïdes (prednisolone et triamcinolone acétonide) ; ils sont donc considérés comme étant des effets de classe liés à l'administration de corticoïdes.

Fonctions de reproduction.

Comme d'autres glucocorticoïdes, le budésonide administré par voie sous-cutané a eu des effets tératogènes et foetotoxiques (réduction de la viabilité des nouveau-nés) chez le rat. Une foetotoxicité a également été notée chez le lapin (ralentissement de la croissance et mort fœtale observée à des doses maternelles toxiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

Composition de l'encre d'impression : laque (E904), alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol (E1520), solution d'ammoniaque concentrée (E527), oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium (E525), eau purifiée.

### **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**

Gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) avec l'inhalateur Breezhaler.  
Boîte de 60 gélules.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Voir rubrique 4.2.

Les gélules doivent être enlevées de la plaquette juste avant utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE  
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 301 788 7 4: 60 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) avec l'inhalateur Breezhaler

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I