

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Symbicort Turbohaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (la dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté.

Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté.

### Excipient à effet notoire

730 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée.

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

#### **Asthme**

Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action) est indiqué :

- soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire » ;
- soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à longue durée d'action.

#### **Maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO)**

Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume maximal expiré en une seconde ( $FEV_1$ ) < à 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie inhalée.

#### Posologie

#### **Asthme**

Symbicort n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de Symbicort est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une

combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudra prescrire les doses appropriées d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés.

La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de Symbicort reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé.

Il existe deux stratégies de traitement par Symbicort :

- A. Symbicort traitement d'entretien** : Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise.
- B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes** : Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes.

**A. Symbicort traitement d'entretien**

Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise.

*Doses recommandées :*

*Adultes (18 ans et plus) :* 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum.

*Adolescents (12-17 ans) :* 1-2 inhalations deux fois par jour.

Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de Symbicort, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde inhalé est nécessaire pour maintenir le contrôle.

L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

*Enfants (6 ans et plus) :* Une dose plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans.

*Enfants de moins de 6 ans :* Etant donné que les données disponibles sont limitées, Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans.

**B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes**

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Symbicort et utilisent aussi Symbicort, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Symbicort en tant que médicament de crise.

Pour les patients prenant Symbicort pour le traitement des symptômes, l'utilisation préventive de Symbicort pour la bronchoconstriction induite par des allergènes ou par l'effort doit être discutée entre le médecin et le patient ; l'utilisation recommandée doit tenir compte de la fréquence des besoins. En cas de besoin fréquent de bronchodilatation sans besoin correspondant d'augmenter la dose de corticostéroïdes par inhalation, un autre médicament pour traiter les symptômes doit être utilisé.

On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort chez les patients avec :

- un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise
- des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale

Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de Symbicort pour le traitement des symptômes.

*Doses recommandées :*

*Adultes et adolescents (12 ans et plus) :* la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré.

*Enfants en dessous de 12 ans :* le traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants.

## **BPCO**

*Doses recommandées :*

*Adultes :* 2 inhalations deux fois par jour.

### **Information générale**

*Groupes particuliers de patients :*

Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de Symbicort chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie.

### Mode d'administration

*Instructions pour un usage correct du Symbicort Turbohaler :*

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

**N.B. :** Il est important de donner au patient les instructions suivantes :

- lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur Symbicort Turbohaler ;
- inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons ;
- ne jamais expirer dans l'embout buccal ;
- replacer le couvercle de l'inhalateur Symbicort Turbohaler après utilisation ;
- se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes.

Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur Symbicort Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient mentionné à la rubrique 6.1 (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines lactiques).

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

Il est conseillé de diminuer la dose progressivement lorsque le traitement doit être interrompu et donc de ne jamais arrêter brusquement le traitement. L'arrêt complet de corticostéroïdes inhalés ne doit pas être envisagé sauf si cela est temporairement nécessaire pour confirmer le diagnostic d'asthme.

Si les patients jugent que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de Symbicort, ils doivent faire l'objet d'un examen médical (voir rubrique 4.2). Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme ou de la BPCO peut menacer la vie du patient. Le patient doit dès lors être soumis sans tarder à un examen médical. Il faut alors envisager de renforcer le traitement par corticostéroïdes, p. ex. un traitement par corticostéroïdes oraux, ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur médicament de crise, soit Symbicort (pour les asthmatiques qui utilisent Symbicort pour le traitement d'entretien et des symptômes), soit un bronchodilatateur à action rapide à prendre séparément (pour tous les patients qui utilisent Symbicort uniquement pour le traitement d'entretien).

On rappellera aux patients d'utiliser leur dose d'entretien de Symbicort comme prescrit, même en l'absence de symptômes.

Dès que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de diminuer progressivement la dose de Symbicort. Il est important de réévaluer régulièrement les patients chez qui le traitement est arrêté progressivement. On doit utiliser la plus faible dose qui soit efficace de Symbicort (voir rubrique 4.2).

Les patients ne peuvent pas commencer un traitement avec Symbicort lors d'une exacerbation ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des effets indésirables sévères liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire pendant un traitement par Symbicort. On doit demander aux patients de continuer leur traitement, mais ils doivent être resoumis à un examen médical aussi longtemps que les symptômes d'asthme ne sont pas sous contrôle ou s'ils s'aggravent après le début du traitement avec Symbicort.

Il n'y a pas de données provenant d'études cliniques avec Symbicort Turbohaler pour les patients présentant une BPCO avec un FEV<sub>1</sub> avant utilisation d'un bronchodilatateur > à 50% de la valeur normale prédite et avec un FEV<sub>1</sub> après utilisation d'un bronchodilatateur < à 70% de la valeur normale prédite (voir rubrique 5.1).

Comme pour d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître, associé immédiatement après l'inhalation à un "wheezing" accru (respiration difficile avec bruit sifflant) et un essoufflement. Si le patient souffre de bronchospasme paradoxal, Symbicort doit être arrêté immédiatement, et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique 4.8).

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome, et plus rarement, un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression ou de l'agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 4.8).

Il faut tenir compte d'effets possibles sur la densité osseuse, notamment chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque coexistants d'ostéoporose. Les études à long terme du budésonide à inhaler chez l'enfant recevant en moyenne des doses de 400 microgrammes/jour (dose mesurée) ou chez l'adulte recevant en moyenne des doses de 800 microgrammes/jour (dose mesurée) n'ont montré aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. On ne dispose d'aucune information sur l'effet du Symbicort à doses plus élevées.

Si l'on suspecte une perturbation de la fonction surrénale, due à une thérapie systémique antérieure par stéroïdes, il faut envisager avec prudence le passage à un traitement par Symbicort.

Les bénéfices du traitement par budésonide inhalé réduisent normalement la nécessité de recourir aux corticoïdes oraux, mais le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients auparavant traités par corticoïdes oraux. Le retour à la normale de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition surrénalienne cliniquement significative. Par conséquent, une corticothérapie systémique adjuvante de précaution doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester au travers de signes et symptômes plutôt vagues, qui peuvent notamment inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie systémique adjuvante ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

Lors du passage d'un traitement par voie orale à Symbicort, une diminution de l'action systémique du corticoïde est habituellement ressentie, ce qui peut se traduire par l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels qu'une rhinite, un eczéma et des douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance de l'effet glucocorticoïde global doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation de la dose d'entretien, afin de limiter au maximum le risque d'infection par candida au niveau de l'oropharynx (voir rubrique 4.8). Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il faut éviter l'usage concomitant de l'itraconazole, du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Symbicort doit être administré avec précaution aux patients atteints de thyrotoxicose, de phéochromocytome, de diabète sucré, d'hypokaliémie non traitée, de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, de sténose aortique idiopathique subvalvulaire, d'hypertension sévère, d'anévrisme ou de tout autre trouble cardiovasculaire sévère, tel qu'une maladie cardiaque ischémique, de la tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence s'impose lorsque l'on traite des patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire une prolongation de l'intervalle QTc.

La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies aériennes.

De fortes doses d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie susceptible d'être sévère. Un traitement concomitant d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques avec des médicaments susceptibles de provoquer de l'hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémique, p. ex. des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques, peut augmenter les effets hypokaliémiques potentiels exercés par l'agoniste  $\beta_2$ -adrénergique. On accordera une attention particulière aux cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs destinés aux crises, aux cas d'asthme aigu sévère vu que l'hypoxie peut augmenter le risque associé et dans les autres circonstances pouvant augmenter le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les taux sériques de potassium.

Comme pour tous les agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques, il faut envisager des contrôles supplémentaires de la glycémie, chez les patients diabétiques.

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 de lésions plus rares telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Symbicort Turbohaler contient du lactose monohydraté (< 1 mg/inhalation). Cette quantité ne crée normalement aucun problème chez les patients intolérants au lactose. L'excipient, le lactose, contient de faibles quantités de protéines lactiques, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

#### Population pédiatrique

Il est conseillé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler. En cas de retard de croissance, le traitement sera revu dans le but de réduire la dose du corticostéroïde à inhaler à la dose la plus basse qui assure si possible un contrôle effectif des symptômes d'asthme. Il faudra soigneusement mettre en balance les avantages de la corticothérapie et les risques possibles d'un ralentissement de la croissance. Il faudra également envisager d'adresser le patient à un spécialiste en pneumologie pédiatrique.

Des données limitées provenant d'études à long terme semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide à inhaler atteignent finalement leur taille cible à l'âge adulte. Toutefois, on a observé un petit retard de croissance initial mais temporaire (environ 1 cm). Celui-ci survient en général pendant la première année de traitement.

#### Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

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

Les médecins doivent rester vigilants 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.

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

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Il est probable que de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. : le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la nefazodone et les inhibiteurs de la protéase du VIH) augmentent nettement les taux plasmatiques de budésonide et un usage concomitant doit être évité. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur et du budésonide doit être aussi long que possible (rubrique 4.4). Symbicort traitement d'entretien et des symptômes n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les taux plasmatiques du budésonide administré oralement et concomitamment (dose unique de 3 mg) en moyenne de six fois. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été augmentée en moyenne seulement de 3 fois, ceci montre que la séparation des temps d'administration peut réduire l'augmentation des taux plasmatiques. Des données limitées au sujet de cette interaction pour le budésonide inhalé à hautes doses indique qu'une augmentation marquée des taux plasmatiques (en moyenne 4 fois) peut se produire si l'itraconazole, à 200 mg une fois par jour, est administré concomitamment avec du budésonide inhalé (dose unique de 1.000 µg).

#### *Interactions pharmacodynamiques*

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol. Symbicort ne sera donc pas administré en même temps que des bêta-bloquants (y compris les gouttes ophtalmiques), sauf si vous y êtes forcé.

Un traitement concomitant avec de la quinidine, de la disopyramide, de la procainamide, des phénotiazines, des antihistaminiques (terfénadine) et des antidépresseurs tricycliques peuvent prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-DOPA, la L-thyroxine, l'oxytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque vis-à-vis des  $\beta_2$ -sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris les produits de propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine peut précipiter les réactions hypertensives.

Il existe un risque important d'arythmies chez les patients qui subissent une anesthésie concomitante par des hydrocarbures halogénés.

La prise concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou anticholinergiques est susceptible de provoquer un effet bronchodilatateur additionnel.

Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter la tendance aux arythmies.

L'hypokaliémie peut survenir suite à un traitement avec des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et peut être aggravée par un traitement concomitant avec des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes et des diurétiques (rubrique 4.4).

On n'a pas constaté d'interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments, utilisés pour le traitement de l'asthme.

#### Population pédiatrique

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

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

### Grossesse



Pour Symbicort ou pour le traitement concomitant avec le formotérol et le budésonide, on ne dispose pas de données cliniques relatives à la grossesse. Les données issues d'une étude sur le développement embryon-fœtal chez le rat n'ont montré aucun effet additionnel provenant de la combinaison.

Il y a trop peu de données relatives à l'usage du formotérol chez les femmes enceintes. Dans des expériences sur animaux, le formotérol a induit des effets indésirables dans les études de procréation, suite à une exposition systémique à des taux très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données recueillies sur environ 2 000 grossesses démontrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'usage de budésonide inhalé. Des expériences sur animaux ont démontré que les glucocorticostéroïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Il est peu probable que ces données soient significatives chez l'homme aux doses recommandées.

Des études sur animaux ont également montré le rôle d'un excès de glucocorticostéroïdes en usage prénatal dans l'augmentation du risque de retard dans la croissance intra-utérine, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes dans la densité des récepteurs glucocorticostéroïdiques, dans le turn-over des neurotransmetteurs et dans le comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes.

Symbicort ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'uniquement si les avantages l'emportent clairement sur les risques éventuels. Il faut utiliser la dose de budésonide la plus faible possible qui soit encore susceptible de maintenir un contrôle adéquat de l'asthme.

#### Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nourrisson n'est attendu. On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel humain. Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel. L'usage de Symbicort chez la femme qui allaite ne pourrait être envisagé que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour l'enfant.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez les animaux avec le formotérol ont montré une fertilité quelque peu réduite chez les rats mâles à une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3).

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

Comme Symbicort contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
------------------------------	-----------	---------------------

Infections et infestations	Fréquent	Infections par candida au niveau de l'oropharynx Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants)
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, tremblements
	Peu fréquent	Vertiges
	Très rare	Troubles gustatifs
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision floue (voir également rubrique 4.4)
	Très rare	Cataracte et glaucomes
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Tension instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque
	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi rincer leur bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ».

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du "wheezing" (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Un traitement par agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang.

#### Population pédiatrique

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance  
EUROSTATION II  
Place Victor Horta, 40/ 40  
B-1060 Bruxelles  
Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi  
L-2120 Luxembourg  
Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

### **4.9 Surdosage**

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques : tremblements, maux de tête et palpitations. Dans des cas isolés, les symptômes suivants ont été rapportés : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Un traitement de soutien et un traitement symptomatique peuvent être indiqués. L'administration d'une dose de 90 microgrammes sur trois heures à des patients souffrant d'une obstruction bronchique aiguë n'a posé aucun problème de sécurité d'emploi.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à des problèmes cliniques lors d'un surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. Lorsque le budésonide est utilisé de façon chronique en doses excessives, des effets des glucocorticostéroïdes systémiques peuvent se produire, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénale.

Lorsque l'on doit arrêter le traitement par Symbicort en raison d'un surdosage du formotérol présent dans le médicament, il faut envisager un traitement adéquat par corticostéroïdes inhalés.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires : Adrénergiques, Inhalés.

Code ATC : R03AK07

#### Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Symbicort contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui font preuve d'effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement d'entretien et des symptômes soit pour le traitement d'entretien de l'asthme.

#### *Budésonide*

Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, se traduisant par une diminution des symptômes et moins d'exacerbations de l'asthme. Les effets indésirables du budésonide inhalé sont moins sévères que ceux des corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est inconnu.

#### *Formotérol*

Le formotérol est un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction réversible du tractus respiratoire. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, l'effet apparaît dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet persiste au moins 12 heures après administration d'une seule dose.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### **Asthme**

##### *Efficacité clinique de budésonide/formotérol traitement d'entretien*

Des études cliniques menées chez des adultes ont montré que l'addition de formotérol au budésonide améliorait les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminuait le nombre d'exacerbations. Dans deux études cliniques portant sur 12 semaines, l'effet de budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire était égal à celui de la combinaison libre de budésonide et de formotérol, et était plus important que l'effet du budésonide seul. Tous les bras des études ont utilisé un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique de courte durée d'action, utilisé quand nécessaire. Il n'y avait aucun indice d'une diminution de l'effet anti-asthmatique au cours du temps.

Deux études cliniques pédiatriques de 12 semaines dans lesquelles 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités par une dose d'entretien de budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique de courte durée d'action utilisé quand nécessaire, ont été réalisées. Dans les deux études, la fonction pulmonaire a été améliorée et le traitement a été bien toléré comparativement à la dose correspondante de budésonide seul.

##### *Efficacité clinique de budésonide/formotérol traitement d'entretien et des symptômes*

Au total 12 076 patients asthmatiques ont été inclus dans 5 études d'efficacité et de sécurité d'emploi en double aveugle (4 447 patients ont reçu par randomisation budésonide/formotérol traitement d'entretien et des symptômes) pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques, malgré l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés.

Budésonide/formotérol en traitement d'entretien et des symptômes a entraîné des réductions statistiquement et cliniquement significatives du nombre d'exacerbations sévères au niveau de toutes les comparaisons dans les 5 études. Ces études comprenaient une étude comparative avec budésonide/formotérol administré à une dose d'entretien plus élevée avec de la terbutaline utilisée en tant que médicament de crise (étude 735) et une étude avec budésonide/formotérol à la même dose d'entretien soit avec du formotérol soit avec de la terbutaline en traitement de crise (étude 734) (Tableau 2). Dans l'étude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du médicament de crise ont été comparables dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation du médicament de crise ont diminué et la fonction pulmonaire s'est améliorée comparativement aux deux traitements de comparaison. Dans les 5 études combinées, les patients qui utilisaient budésonide/formotérol pour le traitement d'entretien et pour soulager les symptômes n'ont, en moyenne, pas utilisé leur médicament de crise pendant 57% des journées de traitement. Aucun signe d'habituance n'a été observé au fil du temps.

**Tableau 2 Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques**

Etude n°	Groupes traités	n	Exacerbations sévères <sup>a</sup>	
			Nombre de cas	Nombre de cas/ patient/an
<b>Etude 735</b> <b>6 mois</b>	<b>Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + quand nécessaire</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budésonide/formotérol 320/9 µg/dose 2x/jour + terbutaline 0,4 mg quand nécessaire	1099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2x25/125 µg 2x/jour + terbutaline 0,4 mg quand nécessaire	1119	208	0,38
<b>Etude 734</b> <b>12 mois</b>	<b>Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + quand nécessaire</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + formoterol 4,5 µg quand nécessaire	1137	296	0,29
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + terbutaline 0,4 mg quand nécessaire	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalisation/traitement d'urgence ou traitement par stéroïdes oraux

<sup>b</sup> La réduction de la fréquence des exacerbations est statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) pour les deux comparaisons

Une efficacité et une sécurité comparables chez les adolescents et les adultes ont été démontrées dans 6 études en double aveugle, comprenant les 5 études mentionnées ci-dessus, et une étude supplémentaire dans laquelle une dose de traitement d'entretien plus élevée de 160/4,5 microgrammes, deux inhalations deux fois par jour, a été utilisée. Ces évaluations ont été basées sur un total de 14385 patients asthmatiques dont 1847 étaient des adolescents. Le nombre d'adolescents utilisant plus de 8 inhalations en au moins un jour en tant que traitement d'entretien et des symptômes avec budésonide/formotérol était limité et cet usage était rare.

Dans 2 autres études sur des patients nécessitant un soutien médical en raison de symptômes asthmatiques aigus, budésonide/formotérol a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.

### **BPCO**

Dans 2 études portant sur 12 mois, on a évalué, chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère, les effets sur la fonction pulmonaire et le taux des exacerbations (définies par la prise de stéroïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou l'hospitalisation). Le critère d'inclusion dans les 2 études était une valeur du FEV<sub>1</sub> avant utilisation du bronchodilatateur < à 50% de la valeur normale prédite.

A l'inclusion dans les essais, la valeur médiane du FEV<sub>1</sub> après utilisation du bronchodilatateur était 42% de la valeur normale prédite.

Le nombre moyen des exacerbations/an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec budésonide/formotérol, par comparaison avec le formotérol seul ou le placebo (fréquence moyenne 1,4 par comparaison avec 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol ((7-8 jours/patient/an par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an)). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, FEV<sub>1</sub> par exemple, budésonide/formotérol ne s'est pas révélé supérieur au formotérol utilisé seul.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La combinaison à dose fixe de budésonide et de formotérol et les mono-produits correspondants sont bio-équivalents en ce qui concerne l'exposition systémique, respectivement au budésonide et au formotérol. Après administration de la combinaison à dose fixe, on a toutefois constaté une légère augmentation de la suppression de cortisol par comparaison aux mono-produits. On considère que cette différence n'a pas d'impact sur la sécurité d'emploi clinique.

On n'a pas démontré d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les composants respectifs étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol en mono-produits ou sous forme de combinaison à dose fixe. Après la prise de la combinaison fixe, l'aire sous la courbe (AUC) était légèrement plus élevée pour le budésonide, la vitesse d'absorption plus importante et la concentration plasmatique maximale plus grande. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était comparable après prise de la combinaison fixe. Le budésonide par inhalation est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes après l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de budésonide dans les poumons après inhalation par l'inhalateur de poudre variait entre 32% et 44% de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49% de la dose délivrée. Chez les enfants de 6 à 16 ans, la déposition pulmonaire se retrouve dans la même échelle que celle des adultes pour la même dose donnée. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées.

Le formotérol par inhalation est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 minutes après l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après inhalation par l'inhalateur de poudre variait entre 28% et 49% de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61% de la dose délivrée.

### Distribution et biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50% pour le formotérol et 90% pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, présents surtout comme dérivés conjugués inactifs). Le budésonide subit une importante bio-transformation de premier passage (environ 90%) au niveau du foie, avec formation de métabolites à activité glucocorticostéroïdique réduite. L'activité glucocorticostéroïdique des métabolites les plus importants, le 6-bêta-hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxyprednisolone est de moins 1% de celle du budésonide. On n'a relevé aucun indice d'interactions métaboliques ou de réactions de déplacement entre le formotérol et le budésonide.

### Élimination

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisation hépatique, suivie d'une élimination rénale. Après inhalation, 8% à 13% de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le formotérol a une clairance systémique élevée (près de 1,4 l/min.) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés tels quels ou sous forme conjuguée dans l'urine. On n'a retrouvé que des quantités négligeables de budésonide inchangé dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (près de 1,2 l/min.) et la demi-vie d'élimination plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas connue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints de maladies du foie.

#### Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique pour le budésonide et le formotérol est corrélée de manière linéaire à la dose administrée.

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

La toxicité qui a été observée lors d'expériences sur animaux, en administrant le budésonide et le formotérol en combinaison ou séparément, consistait en effets associés à une activité pharmacologique excessive.

Dans des études de reproduction chez les animaux, il a été démontré que les corticostéroïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats ne semblent cependant pas être significatifs chez l'homme aux doses recommandées. Des études de reproduction chez les animaux menées avec du formotérol ont démontré une légère diminution de la fertilité chez les rats mâles lors d'une exposition systémique élevée, ainsi que des pertes d'embryon nidifié, une chance de survie réduite juste après la naissance et une diminution du poids à la naissance lors d'une exposition systémique sensiblement plus importante que celle qui avait été atteinte dans la pratique clinique. Ces résultats ne semblent cependant pas être significatifs chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté (qui contient des protéines lactiques).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Symbicort Turbohaler est un inhalateur multidose à poudre actionné par le flux inspiratoire. L'inhalateur est blanc avec une molette cannelée rouge. L'inhalateur se compose de différents éléments en plastique (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Dans chaque emballage secondaire il y a 1 inhalateur contenant 30 doses ou 1, 2, 3, 10 ou 18 inhalateur(s) contenant 60 ou 120doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

AstraZeneca nv/sa  
Alfons Gossetlaan 40 boîte 201  
1702 Groot-Bijgaarden  
Belgique  
Tel. +32 (0)2/370 48 11

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

BE220534

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

Date de première autorisation : 29/01/2001  
Date de renouvellement de l'autorisation : 13/06/2014

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

Date de mise à jour du texte : 07/2019.  
Date de l'approbation du texte : 06-2020