

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (sortant de l'aérosol) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela correspond à une dose mesurée de 200 microgrammes/inhalation de budésonide et de 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Suspension blanche dans une cartouche en aluminium placée dans un aérosol rouge avec un couvercle gris.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

SYMBICORT est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume expiratoire maximal à la première seconde (FEV₁) < 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.

BPCO

Dose recommandée :

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.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes chez les enfants âgés de 11 ans et moins ou chez les adolescents de 12 à 17 ans dans le traitement symptomatique de la BPCO.

Instructions pour l'utilisation correcte de SYMBICORT

Quand on actionne SYMBICORT, un volume de la suspension est éjecté de la cartouche à une vitesse élevée. Quand le patient inhale à travers l'embout buccal et actionne en même temps l'inhalateur, la substance va suivre l'air inspiré dans les voies respiratoires.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation (ex. *AeroChamber Plus Flow Vu* ou *AeroChamber Plus*) est généralement recommandée, particulièrement pour les patients qui ont, ou sont susceptibles d'avoir des problèmes de coordination entre l'inhalation et l'activation (voir rubrique 5.2).

Note : Les patients doivent être informés sur l'utilisation correcte et sur l'entretien de leur inhalateur et de leur chambre d'inhalation et leur technique d'inhalation doit être contrôlée, afin de garantir une déposition optimale de médicaments inhalés dans les poumons. Il est important de dire au patient :

- De lire attentivement les instructions d'utilisation dans la notice pour le patient qui accompagne chaque inhalateur.
- Si une chambre d'inhalation doit être utilisée, de lire attentivement les instructions d'utilisation dans la notice qui accompagne chaque chambre d'inhalation.
- Si l'agent dessicant, présent à l'intérieur du papier d'emballage, a fui de sa poche, de ne pas utiliser l'inhalateur.
- Avant chaque utilisation, de bien agiter l'inhalateur pendant au moins 5 secondes pour mélanger correctement son contenu.
- De préparer l'inhalateur en l'actionnant 2 fois dans l'air quand l'inhalateur est nouveau, n'a pas été utilisé pendant plus d'une semaine ou s'il est tombé.
- D'enlever le couvercle de l'embout buccal.
- De tenir l'inhalateur en position verticale.
- De placer l'embout buccal dans la bouche. Pendant qu'on inspire lentement et profondément, appuyer fermement sur le dispositif pour libérer le médicament. Continuer d'inspirer et maintenir l'inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que cela est confortable. Inhaler au même moment qu'actionner l'inhalateur assure que la substance active atteint les poumons.
- D'agiter de nouveau l'inhalateur et répéter l'opération.
- De remettre le couvercle de l'embout buccal en place après l'utilisation.
- De se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose prescrite pour diminuer le risque de candidose oropharyngée.
- De nettoyer régulièrement l'embout buccal de l'inhalateur, au moins une fois par semaine avec un tissu propre et sec.
- De ne pas mettre l'inhalateur dans l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conseils de dosage

Il faut recommander aux patients de toujours avoir leur inhalateur de secours avec eux.

Il faut rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de SYMBICORT comme cela leur a été prescrit, même en l'absence de symptômes.

Les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation de la dose, afin de limiter au maximum le risque d'infection par candida au niveau de l'oropharynx (voir rubrique 4.8).

Il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avec SYMBICORT sans la supervision d'un médecin.

Détérioration de la maladie

Si les patients jugent que le traitement est inefficace, ils doivent faire l'objet d'un examen médical.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de la BPCO peut potentiellement 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.

Transfert de la thérapie orale

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.

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.

Interactions avec d'autres médicaments

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.

Prudence avec des maladies particulières

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.

De fortes doses d'agonistes β_2 -adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie susceptible d'être sévère. Un traitement concomitant d'agonistes β_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 β_2 -adrénergique. Il est recommandé que les taux de potassium sériques soient surveillés dans ces circonstances.

Comme pour tous les agonistes β_2 -adrénergiques, il faut envisager des contrôles supplémentaires de la glycémie, chez les patients diabétiques.

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.

Effets systémiques

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 incluent: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, un retard de 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 les enfants recevant en moyenne des doses de 400 microgrammes/jour (dose mesurée) ou chez les adultes 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.

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.

Fonction surrénale

La corticothérapie systémique adjuvante ne doit pas être interrompue brutalement.

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.

Bronchospasme paradoxal

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).

Population présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Il n'y a pas de données disponibles provenant d'études cliniques avec SYMBICORT pour les patients présentant une BPCO avec un FEV₁ avant utilisation d'un bronchodilatateur > à 50% de la valeur normale prédite et avec un FEV₁ après utilisation d'un bronchodilatateur < à 70% de la valeur normale prédite (voir rubrique 5.1).

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 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.

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).

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 microgrammes).

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 et des antidépresseurs tricycliques peut 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 β_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.

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 embryo-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 études 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 doit être utilisé pendant la grossesse qu'uniquement si les avantages l'emportent clairement sur les risques éventuels.

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 doit 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 β_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 (particulièrement 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	Variations de la tension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, dysphonie y compris 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 du tissu conjonctif	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 minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée.

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, retard de 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 β_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.

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

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-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

4.9 Surdosage

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes β_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 de formotérol 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, médicaments pour inhalation.

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 la BPCO.

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 la BPCO. 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 β_2 -adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients avec une obstruction des voies respiratoires. 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 cliniques

L'efficacité et la sécurité de SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 160 microgrammes/4,5 microgrammes dans le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO ont été évaluées dans 2 études de 12 mois (Etudes 001 et 003) et une étude de 6 mois (Etude 002). SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes, 2 inhalations 2 fois par jour, a été comparé à la dose correspondante de fumarate de formotérol dihydraté (4,5 microgrammes, 2 inhalations deux fois par jour) dans les Etudes 001, 002 et 003 et la dose correspondante de budésonide (160 microgrammes, 2 inhalations deux fois par jour) dans l'Etude 002.

Les critères principaux d'évaluation étaient le FEV₁ pré-dose et le FEV₁ 1h après l'administration (Etudes 001 et 002) et les exacerbations de BPCO (Etude 003). Un total de 4887 patients présentant une BPCO modérée à sévère ont été randomisés dans les 3 essais dans lesquels 1178 patients étaient sous SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes. Le critère d'inclusion pour les 3 études était un FEV₁ avant utilisation d'un bronchodilatateur <50% de la valeur normale prédite. La valeur médiane du FEV₁ après l'utilisation d'un bronchodilatateur à l'inclusion était de 39 % de la valeur normale prédite.

Dans les études 001 et 002, SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes était supérieur au placebo pour le FEV₁ après administration (respectivement 180 ml et 170 ml d'augmentation moyenne) et pour le FEV₁ pré-dose (respectivement 90 ml et 80 ml d'augmentation moyenne).

Dans les études 001 et 002, SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes était également supérieur au formotérol pour le FEV₁ après administration (respectivement 30 ml et 40 ml d'augmentation moyenne) et pour le FEV₁ pré-dose (respectivement 40 ml et 40 ml d'augmentation moyenne).

Dans l'étude de 12 mois (001), SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes a entraîné des réductions statistiquement significatives et cliniquement importantes des exacerbations sévères (définies comme une aggravation de la BPCO requérant l'utilisation de stéroïdes oraux et/ou une hospitalisation), avec une réduction de 37 % du taux d'exacerbations ($p < 0,001$) comparé au placebo et une réduction de 25 % du taux d'exacerbations ($p = 0,004$) comparé au formotérol. SYMBICORT a réduit significativement le risque de première exacerbation de 34 % comparé au placebo ($p < 0,001$) et de 23 % comparé au formotérol ($p = 0,015$).

SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes a également réduit significativement l'essoufflement, l'utilisation quotidienne de médicament de secours, le nombre de réveils nocturnes et a amélioré la qualité de vie liée à la santé (mesurée avec le score total du questionnaire respiratoire de St-George) comparé au placebo dans les 2 études.

Une série de FEV₁ mesurés sur 12 heures a été obtenue dans des sous-groupes de patients dans les 2 études 001 et 002. Le délai médian de l'apparition de la bronchodilatation (>15% d'amélioration de la FEV₁) était de 5 minutes chez les patients recevant du SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes. L'amélioration maximale du FEV₁ a eu lieu approximativement au bout de 2 heures après administration et l'effet après administration d'un bronchodilatateur était généralement maintenu pendant 12 heures.

Dans une deuxième étude de 12 mois (003), SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes a permis d'obtenir des réductions statistiquement significatives des exacerbations sévères comparé au formotérol avec une réduction de 35 % du nombre d'exacerbations ($p < 0,001$) et d'une réduction de 21 % du risque de première exacerbation ($p = 0,026$).

Le traitement a été bien toléré. L'évaluation de la sécurité clinique des 3 essais a révélé un profil de sécurité pour SYMBICORT qui était compatible/comparable avec celui du SYMBICORT TURBOHALER et du budésonide et du formotérol inhalés utilisés seuls.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de SYMBICORT 160 microgrammes/4,5 microgrammes chez les enfants ou adolescents dans le traitement symptomatique de la BPCO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 160 microgrammes/4,5 microgrammes (2 ou 4 inhalations deux fois par jour) pendant 5 jours chez des sujets sains, la concentration plasmatique du budésonide a généralement augmenté proportionnellement à la dose. L'indice d'accumulation pour le groupe ayant reçu deux inhalations deux fois par jour était de 1,32 pour le budésonide et 1,77 pour le formotérol.

Dans une étude monodose, 12 inhalations de SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 80 microgrammes/4,5 microgrammes (dose totale de 960/54 microgrammes) ont été administrées à des patients présentant une BPCO. Le pic de concentration plasmatique moyen de 3,3 nmol/l de budésonide a été atteint 30 minutes après l'administration alors que le pic de concentration plasmatique moyen de 167 pmol/l de formotérol a été rapidement atteint en 15 minutes après l'administration.

Dans une étude monodose, 8 inhalations de SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 160 microgrammes/4,5 microgrammes (dose totale de 1280/36 microgrammes) et SYMBICORT TURBOHALER 160 microgrammes/4,5 microgrammes (dose totale de 1280/36 microgrammes) ont été administrées à des volontaires sains. SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) a délivré une quantité de principe actif dans la circulation systémique comparable à SYMBICORT TURBOHALER. L'ASC du budésonide dans SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) était à 90% de celle du comparateur TURBOHALER. L'ASC du formotérol dans SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé), était à 116 % de celle du comparateur TURBOHALER.

L'exposition systémique du budésonide et du formotérol de SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 160 microgrammes/4,5 microgrammes avec et sans chambre d'inhalation *AeroChamber Plus Flow Vu* a été évaluée dans une étude réalisée chez des volontaires sains.

L'exposition systémique totale du SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) administré à l'aide d'une chambre d'inhalation *AeroChamber Plus Flow Vu* était plus élevée que

l'exposition sans chambre d'inhalation, avec une ASC moyenne 68% et 77% plus élevée respectivement pour le budésonide et le formotérol. Les plus fortes augmentations de l'exposition avec chambre d'inhalation ont cependant été observées chez les patients avec une exposition faible sans chambre d'inhalation (très probablement à cause d'une mauvaise technique d'inhalation).

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions pharmacocinétiques entre le budésonide et le formotérol.

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 inférieure à 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 CYP3A4. 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'études 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.

Les données précliniques sur le gaz propulseur HFA 227 sans CFC ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétée, de génotoxicité, de carcinogénicité potentielle et de toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Apaflurane (HFA 227)
Povidone
Macrogol 1000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation de l'emballage commercial de SYMBICORT est de 2 ans. La durée de conservation après la première ouverture est de 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour de meilleurs résultats, ce médicament doit être conservé à température ambiante avant son utilisation. Ne pas congeler ou mettre au réfrigérateur. A protéger du gel et de la lumière directe du soleil.

Après utilisation, replacer fermement le couvercle de l'embout buccal et tournez-le en position fermée.

Comme avec beaucoup de médicaments inhalés en flacon pressurisé, l'effet thérapeutique de ce médicament diminue quand le flacon est froid. Ce médicament doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation. La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer, casser ou brûler la cartouche, même quand elle semble vide.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon pressurisé se composant d'une cartouche enrobée d'aluminium à l'intérieur, scellée par une valve doseuse et attachée à un indicateur de doses. La cartouche est placée dans un applicateur en plastique rouge incorporant un embout buccal en plastique blanc et un couvercle en plastique gris. Après la préparation initiale, chaque inhalateur libère 120 inhalations de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 microgrammes. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un papier d'emballage en aluminium laminé contenant un agent dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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
Tél. +32 (0)2/370 48 11

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

BE :
BE494151
LU :
2016110332
N°National: 0826837

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

Date de première autorisation : 24/03/2016
Date de dernier renouvellement : 20/01/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01-2025