

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Symbicort 80 microgrammes/2,25 microgrammes/inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (la dose sortant de l'aérosol) contient 80 microgrammes de budésonide et 2,25 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela correspond à une dose mesurée de 100 microgrammes de budésonide et 3 microgrammes 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

Asthme

Symbicort 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 β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est indiqué :

- chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire » ;
- ou
- chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action.

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 β_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) : 2-4 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 8 inhalations deux fois par jour maximum.

Adolescents (12-17 ans) : 2-4 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 d'un bronchodilatateur à action rapide séparé indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

Enfants de moins de 12 ans : Etant donné que les données disponibles sont limitées avec Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 80 microgrammes/2,25 microgrammes/inhalation, Symbicort traitement d'entretien n'est pas recommandé pour les enfants.

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 fréquemment un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de Symbicort en cas de besoin.

Doses recommandées :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : la dose d'entretien recommandée est de 4 inhalations par jour, soit 2 inhalations le matin et le soir, soit 4 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 4 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre 2 inhalations supplémentaires. Si les symptômes persistent après quelques minutes, 2 inhalations supplémentaires sont encore conseillées. Ne jamais dépasser 12 inhalations par prise.

Une dose totale de plus de 16 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 24 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 16 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.

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.

Instructions pour un usage correct du 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*) avec Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 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 les substances actives atteignent 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 d'entretien pour diminuer le risque de candidose oropharyngée. En cas d'apparition de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après chacune des inhalations réalisées en cas de besoin.
- 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'excipient mentionné à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conseils de dosage

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Symbicort peut être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Symbicort doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur de crise, c'est-à-dire : soit Symbicort (pour les patients utilisant Symbicort à la fois en traitement d'entretien et des symptômes), soit un bronchodilatateur à action rapide séparé (pour les patients utilisant Symbicort uniquement en traitement d'entretien).

Il faut rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de Symbicort selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

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 réalisées en cas de besoin.

En cas d'arrêt du traitement, il est recommandé de diminuer les doses progressivement, le traitement ne devant pas être arrêté brutalement. L'arrêt complet du traitement par corticostéroïdes inhalés ne devrait pas être envisagé à moins qu'il ne soit temporaire pour confirmer le diagnostic d'asthme.

Détérioration de la maladie

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Symbicort. Il convient d'informer les patients que si les symptômes d'asthme ne sont pas sous contrôle ou s'aggravent après l'initiation de Symbicort, ils doivent continuer leur traitement mais consulter leur médecin.

Si les patients jugent que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de Symbicort, ils doivent consulter un médecin (voir rubrique 4.2). Une augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs de crise est le signe d'une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme 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.

Le traitement par Symbicort ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme.

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. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

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

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.

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 chorio-rétinopathie 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 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.

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 téli-thromycine, 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 indiquent 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 1000 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, des antihistaminiques (terfénadine) 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.

L'hypokaliémie peut survenir suite à un traitement avec des agonistes β_2 -adrénergiques et peut être aggravée par un traitement concomitant avec des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes et des diurétiques (voir 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 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 études de procréation sur animaux, le formotérol a induit des effets indésirables, suite à une exposition systémique à des taux très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données recueillies sur environ 2000 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 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 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
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, 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 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 en cas de besoin.

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 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.

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

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 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 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 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 cliniques

L'efficacité clinique de Symbicort 80 microgrammes/2,25 microgrammes est démontrée selon une stratégie de bridging où les données *in vitro* permettent de démontrer la similarité avec un dosage plus élevé de Symbicort (160 microgrammes/4,5 microgrammes) (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) et où les données pharmacocinétiques sont utilisées pour comparer le Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) au Symbicort Turbohaler (poudre pour inhalation), démontrant ainsi que la quantité de principe actif délivrée dans la circulation systémique est comparable (voir rubrique 5.2).

Une étude de phase III multicentrique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, a comparé l'efficacité et la sécurité de Symbicort suspension pour inhalation en flacon pressurisé (160 microgrammes/4,5 microgrammes (dose délivrée) ; 2 inhalations deux fois par jour) avec celle de Pulmicort suspension pour inhalation en flacon pressurisé (budésonide 200 microgrammes (dose mesurée) ; 2 inhalations deux fois par jour) et à Symbicort Turbohaler (budésonide/formotérol 160/4,5 microgrammes, dose délivrée ; 2 inhalations deux fois par jour) chez les adolescents et les adultes asthmatiques. Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) a montré une supériorité au budésonide (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) pour le PEF du matin (différence moyenne de 28,6 L/min ; IC à 95% : 20,9 à 36,4 L/min ; $p < 0,001$). Les résultats étaient comparables entre les formulations Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé et Symbicort Turbohaler) avec une différence estimée à -2,8 L/min ; 95% (IC : -10,4 à 4,9 L/min).

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 (Turbohaler) 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 β_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 portant sur 1107 asthmatiques adultes et adolescents ont démontré l'efficacité supérieure de Symbicort (80/4,5 et 160/4,5 microgrammes par inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé) par rapport à chacun de ses composants individuels en termes d'amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS pré-dose et VEMS à 12 heures). Les jours sans symptômes, la qualité

de vie et les événements asthmatiques prédéfinis ont été significativement améliorés avec Symbicort versus budésonide et formotérol.

La sécurité et l'efficacité à long terme de Symbicort (80/4,5 et 160/4,5 microgrammes par inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé) versus le budésonide (80 et 160 microgrammes par inhalation) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de sécurité et d'efficacité de 26 semaines portant sur 11 963 adultes et adolescents asthmatiques. Le hazard ratio comparant le risque d'événements graves liés à l'asthme entre Symbicort et le budésonide, évalué par le critère composite « décès, intubations et hospitalisations en lien avec l'asthme », était de 1,07 (IC 95 % : 0,70 à 1,70). La non-infériorité statistique a été démontrée sur la base de la limite supérieure de l'IC 95 % pour le hazard ratio <2. Symbicort était statistiquement supérieur au budésonide d'après le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme sévère et les mesures du contrôle des symptômes.

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 (Turbohaler) traitement d'entretien et des symptômes) pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques, malgré l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés.

Budésonide/formotérol (Turbohaler) 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 (Turbohaler) 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 (Turbohaler) 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 (Turbohaler) 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'habituation n'a été observé au fil du temps.

Tableau 2 Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques

Etude n° Durée	Groupes traités	n	Exacerbations sévères ^a	
			Nombre de cas	Nombre de cas/patient-année
Etude 735 6 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + quand nécessaire	1103	125	0,23^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
Etude 734 12 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + quand nécessaire	1107	194	0,19^b
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + formoterol 4,5 µg quand nécessaire	1137	296	0,29

Etude n° Durée	Groupes traités	n	Exacerbations sévères ^a	
			Nombre de cas	Nombre de cas/patient-année
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg/dose 2x/jour + terbutaline 0,4 mg quand nécessaire	1138	377	0,37

^a Hospitalisation/traitement d'urgence ou traitement par stéroïdes oraux

^b 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 (Turbohaler) a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans une étude en dose unique, 8 inhalations de Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 160 microgrammes/4,5 microgrammes (dose totale de 1280/36 microgrammes) ont été administrées à des volontaires sains. Le budésonide et le formotérol ont été rapidement absorbés, les concentrations plasmatiques maximales ayant été atteintes respectivement 15 et 6 minutes après l'inhalation. Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) a délivré une quantité de principe actif dans la circulation systémique comparable à Symbicort Turbohaler (dose totale de 1280/36 microgrammes). 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 au budésonide et au 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) 160 microgrammes /4,5 microgrammes 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 biotransformation 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-hydroxy-prednisolone 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 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

Apaflurane (HFA 227)
Povidone
Macrogol

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, perforer 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 intégré. Après la préparation initiale, chaque inhalateur libère 60 ou 120 inhalations de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 80/2,25 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

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 :
BE566080

LU :
2020100281
N°National : 0899136

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

Date de première autorisation : 02-07-2020
Date de dernier renouvellement : 18-11-2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01/2025