

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Airbufo Forspiro, 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation en récipient unidose

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (dose inhalée) contient 160 microgrammes de budésonide et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Chaque dose mesurée (dose en récipient unidose contenue dans la plaquette) contient 194,7 microgrammes de budésonide et 6,1 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté : 5,4 mg par dose mesurée et 4,4 mg par dose délivrée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Poudre pour inhalation blanche à blanc cassé ou légèrement jaune, sans agglomérat.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### **Asthme**

Airbufo Forspiro est indiqué dans le traitement standard de l'asthme chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus), lorsque l'utilisation d'un produit combiné (corticostéroïde inhalé et agoniste bêta<sub>2</sub> adrénergique à longue durée d'action) est appropriée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'un agoniste bêta<sub>2</sub> adrénergique à courte durée d'action inhalé « à la demande » ;

ou

- chez les patients déjà contrôlés correctement par l'administration de corticostéroïdes inhalés et d'agonistes bêta<sub>2</sub> adrénergiques à longue durée d'action.

##### **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Airbufo Forspiro est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, dans le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO, avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 70 % de la valeur normale prédite (après l'utilisation d'un bronchodilatateur) et des antécédents d'exacerbation malgré un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir également rubrique 4.4).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie inhalée.

Posologie

## **Asthme**

Airbufo Forspiro n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme. La dose requise de chaque composant d'Airbufo Forspiro est déterminée sur base individuelle et doit être ajustée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lors de l'instauration d'un traitement avec des médicaments combinés, mais également lorsque la dose d'entretien est ajustée. Si un patient nécessite une association de doses différente de celle disponible dans l'inhalateur contenant l'association, il conviendra de prescrire des doses appropriées d'agonistes bêta<sub>2</sub> adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs distincts.

La dose devra être titrée à la dose efficace la plus faible qui permette de garder les symptômes sous contrôle. Les patients doivent être réexaminés par leur médecin prescripteur / professionnel de santé pour que la posologie de l'association budésonide/formotérol demeure optimale. Une fois les symptômes contrôlés à long terme par la dose recommandée la plus faible, alors il pourra être envisagé d'essayer d'utiliser un corticostéroïde inhalé seul.

Lorsqu'il semble nécessaire de diminuer le traitement pour un dosage plus faible, ou bien de prescrire un dosage plus élevé, et qu'un tel dosage n'est pas disponible avec Airbufo Forspiro, le passage à une autre association à dose fixe de budésonide et de fumarate de formotérol, contenant respectivement une dose plus faible ou plus élevée du corticostéroïde inhalé, sera requis.

Pour Airbufo Forspiro, il existe deux approches thérapeutiques :

**A. Traitement d'entretien par Airbufo Forspiro :** Airbufo Forspiro est utilisé comme traitement d'entretien régulier, avec un bronchodilatateur à action rapide distinct, utilisé comme médicament à visée symptomatique.

**B. Traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro :** Airbufo Forspiro est utilisé comme traitement d'entretien régulier et à la demande, comme médicament à visée symptomatique.

### **A. Traitement d'entretien par Airbufo Forspiro**

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, utilisé comme médicament à visée symptomatique.

#### *Doses recommandées :*

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

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

Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on parvient à contrôler les symptômes avec une administration deux fois par jour, une titration visant à utiliser la dose efficace la plus faible pourrait consister à utiliser Airbufo Forspiro une fois par jour si, selon l'opinion du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action en association avec un corticostéroïde inhalé était nécessaire pour garder les symptômes sous contrôle.

L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

*Enfants âgés de moins de 12 ans :* aucune donnée n'étant disponible, l'utilisation d'Airbufo Forspiro est déconseillée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### **B. Traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro**

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Airbufo Forspiro et utilisent également Airbufo Forspiro au besoin, lors de l'apparition de symptômes. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur Airbufo Forspiro, utilisé comme médicament à visée symptomatique.

Le traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro doit notamment être envisagé chez les patients dont :

- l'asthme n'est pas contrôlé de manière adéquate et qui ont besoin d'un traitement symptomatique.
- l'asthme s'est exacerbé par le passé et a requis une intervention médicale.

Un suivi étroit des effets indésirables associés à la dose est requis chez les patients qui utilisent fréquemment un nombre élevé d'inhalations d'Airbufo Forspiro, lors de l'apparition de symptômes.

*Doses recommandées :*

*Adultes et adolescents (12 ans et plus) :* La dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, correspondant soit à une inhalation le matin et le soir, soit à 2 inhalations le matin ou le soir. Pour certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations, deux fois par jour, peut être appropriée. Les patients doivent recourir à 1 inhalation supplémentaire, au besoin, lors de l'apparition de symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, il conviendra de recourir à une inhalation supplémentaire. Il ne faut jamais dépasser 6 inhalations en une seule prise.

Une dose quotidienne totale de plus de 8 inhalations n'est normalement pas nécessaire ; cependant, une dose quotidienne totale allant jusqu'à 12 inhalations pourrait être utilisée pendant une période limitée. Il conviendra de fortement recommander aux patients qui utilisent plus de 8 inhalations par jour de consulter un médecin. Ils devront être réexaminés et leur traitement d'entretien devra être réévalué.

*Enfants âgés de moins de 12 ans :* le recours à un traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro est déconseillé chez les enfants.

## **BPCO**

*Doses recommandées :*

*Adultes :* 2 inhalations, deux fois par jour

## **Informations générales**

*Populations particulières :*

Il n'y a aucune recommandation spéciale en matière de posologie pour les patients âgés. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Airbufo Forspiro chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisme hépatique, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie.

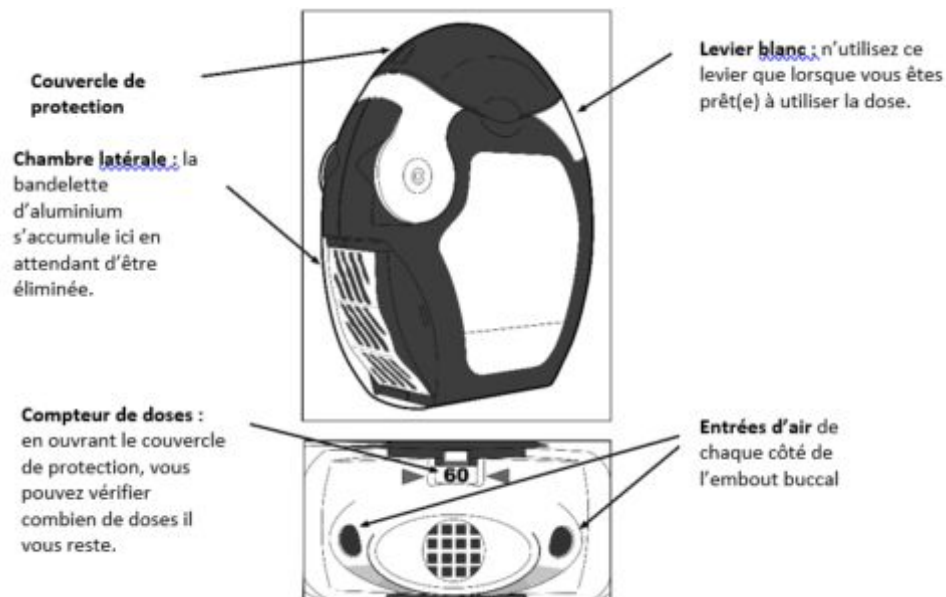
## Mode d'administration

### **Instructions d'utilisation :**

Il convient de montrer aux patients comment utiliser l'inhalateur Forspiro et de contrôler la manière dont ils l'utilisent à intervalles réguliers.

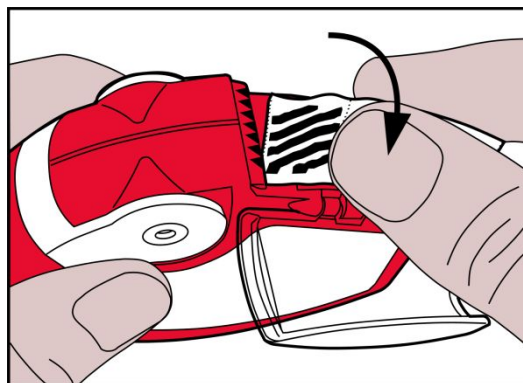
L'inhalateur contient 60 doses de poudre de médicament dans une bande de papier d'aluminium enroulée. Il possède un compteur de doses qui indique combien de doses il reste, grâce à son décompte de 60 à 0. Lorsqu'on atteint les 10 dernières doses, le nombre de doses restantes s'affiche sur un fond rouge.

L'inhalateur n'est pas rechargeable – il devra être jeté lorsqu'il est vide et être remplacé par un nouvel inhalateur.



### Avant d'utiliser l'inhalateur

- Le volet transparent de la chambre latérale doit être ouvert.
- La bandelette d'aluminium de la chambre latérale doit être retirée en tirant soigneusement toute la longueur de la bandelette contre les « dents » de la chambre latérale comme ci-après. Il convient de **ne pas tirer** sur la bandelette.



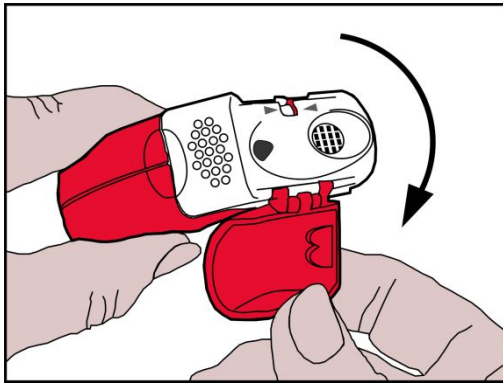
- Le volet de la chambre latérale doit être fermé et la bandelette utilisée devra être jetée.

**Remarque :** lors de l'utilisation de l'inhalateur, la chambre latérale se remplira progressivement avec la bandelette utilisée. Les bandelettes d'aluminium avec **les barres noires ne contiennent pas de médicament**. Les sections numérotées apparaîtront éventuellement dans la chambre latérale. **Il ne faut jamais laisser plus de 2 sections de bandelette d'aluminium** dans la chambre latérale, étant donné que cela pourrait boucher l'inhalateur. La bandelette doit être soigneusement découpée, comme indiqué ci-dessus, puis jetée dans le respect des règles de sécurité.

### Utiliser l'inhalateur

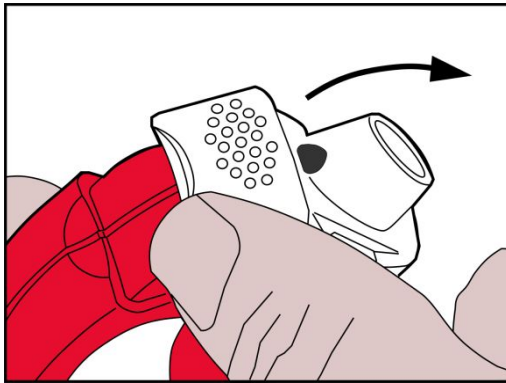
L'inhalateur doit être tenu dans les mains comme sur les images.

#### 1. Ouverture



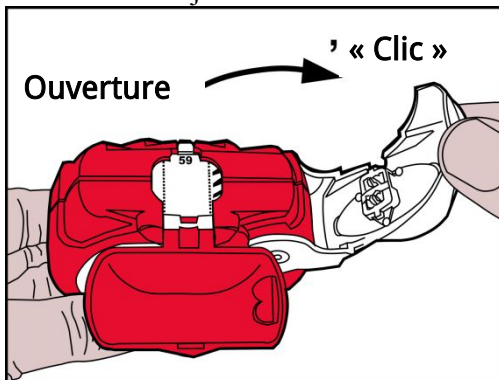
- Le **couvercle** de protection **doit être ouvert vers le bas** pour laisser apparaître l'embout buccal.
- Le compteur de doses doit être vérifié pour voir le nombre de doses restantes.

## 2. Préparation de la dose

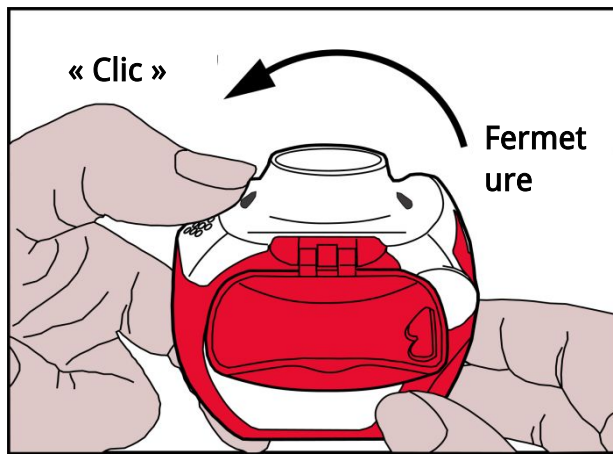


- Le bord du **levier blanc doit être relevé vers le haut**. La chambre latérale doit être fermée.

**Remarque :** le levier blanc ne doit être actionné que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose du médicament. En jouant avec le levier blanc, le patient gaspillera des doses.



- **Ouverture :** le **levier blanc doit être entièrement ouvert**, jusqu'au maximum et **jusqu'à entendre un « clic »**. Cette action permet de placer une nouvelle dose en position, avec le numéro au-dessus.



- **Fermeture** : par la suite, **le levier blanc doit être complètement fermé** jusqu'à ce qu'il retrouve sa position d'origine en émettant un **clic**. L'inhalateur est maintenant prêt à être immédiatement utilisé.

### 3. Inhalation de la dose

- A distance de l'embout buccal, le patient doit expirer le plus possible sans que cela soit inconfortable. Il ne faut **jamais expirer directement dans** l'inhalateur étant donné que cela pourrait affecter la dose.
- L'inhalateur doit être tenu à l'horizontale, le **couvercle de protection incliné vers le bas**.
- Il convient de serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal.
- Le patient doit inspirer aussi profondément et aussi fort que possible à travers l'inhalateur, en faisant attention à ne pas respirer par le nez.



- Il faut retirer l'inhalateur de sa bouche et **retenir sa respiration pendant 5 à 10 secondes** ou aussi longtemps que possible, sans que cela soit inconfortable.
- Ensuite, le patient doit expirer doucement par la bouche, **mais pas dans l'inhalateur**.
- Le couvercle de protection doit être fermé pour recouvrir l'embout buccal.
- Il faut rincer la bouche avec de l'eau, puis recracher. Cela pourra aider à ne pas développer d'infection fongique à l'intérieur de la bouche et à ne pas être enrôlé(e).

### Entretien

- L'extérieur de l'embout buccal doit être essuyé avec un chiffon propre et sec, si nécessaire.
- L'inhalateur ne doit pas être démonté pour le nettoyer ni pour aucune autre raison !
- Les éléments de l'inhalateur ne doivent pas être nettoyés avec de l'eau ni avec des lingettes humides, étant donné que l'humidité peut affecter la dose !
- Il ne faut jamais insérer d'aiguille ni aucun autre objet tranchant dans l'embout buccal ou dans toute autre partie de l'inhalateur, étant donné que cela pourrait sinon l'endommager !

### 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

Il est recommandé de diminuer la dose progressivement lorsque le traitement doit être interrompu ; le traitement ne doit jamais être arrêté brusquement.

Si les patients jugent que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée d'Airbufo Forspiro, il conviendra de consulter un médecin (voir rubrique 4.2). Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme ou de la BPCO peut potentiellement menacer le pronostic vital et le patient devra faire l'objet d'un examen médical en urgence. Dans une telle situation, il conviendra d'envisager de renforcer le traitement par des corticostéroïdes (ex. : un cycle de corticostéroïdes oraux), ou une antibiothérapie si une infection est présente.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur utilisé comme médicament à visée symptomatique, soit Airbufo Forspiro (pour les asthmatiques qui utilisent Airbufo Forspiro pour le traitement d'entretien et symptomatique), soit un bronchodilatateur à action rapide distinct (pour tous les patients qui utilisent Airbufo Forspiro uniquement comme traitement d'entretien).

Il conviendra de rappeler aux patients de prendre la dose d'entretien d'Airbufo Forspiro qui leur a été prescrite, même en l'absence de symptômes. L'utilisation prophylactique d'Airbufo Forspiro (ex. : avant un effort) n'a pas été étudiée. Les inhalations d'Airbufo Forspiro à visée symptomatique devront être utilisées lors de l'apparition de symptômes d'asthme, mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière (ex. : avant un effort). Pour une telle utilisation, un bronchodilatateur à action rapide distinct devra être envisagé.

Une fois les symptômes associés à l'asthme contrôlés, il conviendra d'envisager de réduire progressivement la dose d'Airbufo Forspiro. Il est important d'examiner régulièrement les patients après une réduction du traitement. La plus faible dose efficace d'Airbufo Forspiro doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Les patients ne doivent pas débiter un traitement par Airbufo Forspiro lors d'une exacerbation, ou lorsqu'ils présentent un asthme s'aggravant considérablement ou se détériorant de manière aiguë.

Des effets indésirables et des exacerbations associés à un asthme grave peuvent survenir pendant le traitement par Airbufo Forspiro. Il convient de demander aux patients de poursuivre le traitement, mais de leur dire de consulter leur médecin si leurs symptômes d'asthme demeurent incontrôlés ou s'ils s'aggravent après l'instauration d'Airbufo Forspiro.

On ne dispose d'aucune donnée issue d'études cliniques, réalisées avec l'association budésonide/formotérol, chez des patients présentant une BPCO avec un VEMS avant l'utilisation d'un bronchodilatateur supérieur à 50 % de la valeur normale prédite et avec un VEMS après l'utilisation d'un bronchodilatateur inférieur à 70 % de la valeur normale prédite (voir rubrique 5.1).

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate des cas de sibilances et de difficulté respiratoire après l'administration. Si le patient développe un bronchospasme paradoxal, Airbufo Forspiro devra alors être interrompu immédiatement, le patient devra être examiné et un autre traitement devra être instauré, si nécessaire. Les cas de bronchospasme paradoxal répondent aux bronchodilatateurs inhalés à action rapide et doivent être traités immédiatement (voir rubrique 4.8).

Des effets systémiques peuvent survenir avec tout corticostéroïde inhalé, notamment à des doses élevées, prescrites pendant longtemps. Il est bien moins probable que ces effets surviennent avec un

traitement inhalé que dans le cadre d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques éventuels comprennent les suivants : un syndrome de Cushing, un faciès cushingoïde, un freinage surrénalien, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Dans de plus rares cas, plusieurs effets psychologiques ou affectant le comportement (ex. : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité), notamment chez les enfants, ont été observés (voir rubrique 4.8).

Il convient de tenir compte d'effets potentiels sur la densité osseuse, notamment chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque co-existants d'ostéoporose. Les études à long terme utilisant du budésonide inhalé chez les enfants recevant en moyenne des doses quotidiennes de 400 microgrammes (dose mesurée) ou chez les adultes recevant en moyenne des doses quotidiennes de 800 microgrammes (dose mesurée) n'ont montré aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. On ne dispose d'aucune information concernant l'effet de l'association budésonide/formotérol à des doses plus élevées.

Si l'on suspecte une altération de la fonction surrénale, due à un traitement systémique antérieur par des stéroïdes, il faut envisager avec prudence le passage à un traitement par Airbufo Forspiro.

Les bénéfices du traitement par le budésonide inhalé minimisent normalement le recours aux corticostéroïdes oraux, mais les patients passant d'une corticothérapie orale au budésonide inhalé peuvent toujours présenter un risque de développer une insuffisance surrénale pendant un moment. Le retour à la normale peut prendre un certain moment après l'arrêt du traitement par des stéroïdes oraux. Par conséquent, les patients corticodépendants ayant fait la transition pour un traitement par le budésonide inhalé peuvent présenter un risque d'altération de la fonction surrénale pendant très longtemps. Dans de telles circonstances, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Tout traitement utilisant de fortes doses de corticostéroïdes inhalés, notamment si ces doses sont supérieures à celles recommandées, peut également entraîner un freinage surrénalien cliniquement significatif. Par conséquent, une corticothérapie systémique de supplémentation pourra être envisagée pendant les périodes de stress, comme en cas d'infections sévères ou d'intervention chirurgicale non urgente. Une diminution rapide de la dose de corticostéroïde peut induire une crise d'insuffisance surrénale aiguë. Les symptômes et signes observés en cas de crise d'insuffisance surrénale aiguë peuvent être vagues, mais comprendre les suivants : de l'anorexie, une douleur abdominale, un poids diminué, de la fatigue, une céphalée, des nausées, des vomissements, une diminution du niveau de conscience, des convulsions, une hypotension et une hypoglycémie.

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

Lors de la transition d'un traitement oral par Airbufo Forspiro, une diminution de l'action systémique du stéroïde est habituellement ressentie, ce qui peut se traduire par l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques, comme une rhinite, de l'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 comme de la fatigue, des céphalées, des nausées et des vomissements sont observés. Dans de tels cas, une augmentation temporaire de la dose de glucocorticoïdes oraux pourra parfois s'avérer nécessaire.

Afin de minimiser le risque de développer un muguet au niveau de l'oropharynx (voir rubrique 4.8), il conviendra de dire au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien. 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 ».

Il convient d'éviter tout traitement concomitant avec de l'itraconazole, du ritonavir ou tout autre inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps

entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir doit être le plus long possible. Chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro est déconseillé.

Il est attendu qu'un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A, y compris des produits contenant du cobicistat, augmente le risque de développer des effets indésirables systémiques. L'association doit être évitée, sauf dans le cas où les bénéfices l'emporteraient sur le risque accru d'effets indésirables systémiques.

Airbufo Forspiro doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thyrotoxicose, un phéochromocytome, un diabète, une hypokaliémie non traitée, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, une hypertension sévère, un anévrisme ou toute autre affection cardiovasculaire sévère, comme une maladie cardiaque ischémique, des tachyarythmies ou une insuffisance cardiaque sévère.

Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

Le besoin et la dose des corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire évolutive ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique au niveau des voies aériennes.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter de fortes doses d'agonistes bêta-2 adrénergiques. Un traitement par des agonistes bêta-2 adrénergiques en concomitance avec des médicaments pouvant induire une hypokaliémie ou potentialiser un effet hypokaliémique (ex. : dérivés xanthiques, stéroïdes et diurétiques) peut ajouter un effet hypokaliémique éventuelle de l'agoniste bêta-2 adrénergique. Il est recommandé de faire particulièrement attention aux cas d'asthme instable avec une utilisation variable de bronchodilatateurs comme médicaments à visée symptomatique, aux cas d'asthme aigu sévère vu que l'hypoxie peut augmenter le risque associé, ainsi qu'aux autres affections pouvant augmenter le risque d'hypokaliémie. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium dans de telles circonstances.

Comme avec tous les autres agonistes bêta-2 adrénergiques, des contrôles supplémentaires de la glycémie devront être envisagés chez les patients diabétiques.

#### Troubles de la vision

Une perturbation visuelle peut être rapportée avec une utilisation de corticostéroïdes par voie systémique ou topique. Si un patient présente des symptômes comme une vision trouble ou d'autres perturbations visuelles, il conviendra d'envisager de l'adresser à un ophtalmologue pour évaluer les causes potentielles, qui peuvent comprendre une cataracte, un glaucome ou de rares maladies, comme une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui a été rapportée après l'utilisation de corticostéroïdes par voies systémique et topique.

Airbufo Forspiro contient du lactose monohydraté (4,4 mg/inhalation). Cette quantité n'entraîne généralement pas de problèmes chez les personnes intolérantes au lactose. Le lactose (un excipient) contient de faibles quantités de protéines lactiques, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

#### Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants qui reçoivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement devra être réévalué avec l'intention de diminuer la dose du corticostéroïde inhalé pour utiliser, si possible, la dose la plus faible permettant de continuer à contrôler efficacement l'asthme. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques éventuels d'inhibition de la croissance doivent être évalués avec précaution. De plus, il conviendra d'envisager d'adresser le patient à un spécialiste en pédiatrie respiratoire.

Des données limitées provenant d'études à long terme semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent finalement leur taille cible à l'âge adulte. Toutefois, un petit retard de croissance initial mais temporaire (environ 1 cm) a été observé. Ce problème survient généralement au cours de la première année de traitement.

#### Pneumonie chez les patients atteints d'une BPCO

Une augmentation des cas de pneumonie, y compris ceux ayant nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant des corticostéroïdes inhalés. Le risque de développer une pneumonie semble augmenter lorsque la dose de stéroïdes administrée est augmentée, bien que cela n'ait pas été démontré de manière concluante au cours des études menées.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de différences entre les classes de corticostéroïdes inhalés en ce qui concerne l'ampleur du risque de pneumonie.

Les médecins devront rester vigilants en ce qui concerne le développement éventuel d'une pneumonie chez les patients atteints d'une BPCO, étant donné que les signes cliniques de telles infections ressemblent généralement aux symptômes d'exacerbation de la BPCO.

Les facteurs de risque de pneumonie, chez les patients présentant une BPCO, comprennent le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC), ainsi qu'une BPCO sévère.

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

#### Interactions pharmacocinétiques

Il est probable que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télicithromycine, la néfazodone, le cobicistat, et les inhibiteurs de la protéase du VIH) augmentent considérablement les taux plasmatiques du budésonide. Toute utilisation concomitante devrait être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur et du budésonide doit être le plus long possible (rubrique 4.4). Chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le traitement d'entretien et symptomatique par Airbufo Forspiro est déconseillé.

L'administration de 200 mg de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4), une fois par jour, a augmenté les taux plasmatiques du budésonide administré oralement en concomitance (dose unique de 3 mg), en les multipliant en moyenne par six. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration du budésonide était en moyenne multipliée uniquement par trois ; cela démontre qu'en séparant davantage les administrations, cela peut diminuer l'augmentation des taux plasmatiques. Des données limitées au sujet de cette interaction pour le budésonide inhalé à fortes doses indique qu'une augmentation importante des taux plasmatiques (en les multipliant en moyenne par quatre) peut survenir si l'itraconazole, à la dose de 200 mg, une fois par jour, est administré en concomitance avec du budésonide inhalé (dose unique de 1 000 µg).

#### Interactions pharmacodynamiques

Les bêtabloquants adrénergiques peuvent affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol. Airbufo Forspiro ne doit donc pas être administré en même temps que des bêtabloquants adrénergiques (y compris des gouttes ophtalmiques), sauf pour des raisons impératives.

Tout traitement en concomitance avec de la quinidine, du disopyramide, du procainamide, des phénothiazines, des antihistaminiques (terfénadine) et des antidépresseurs tricycliques, peut allonger l'intervalle QTc et augmenter le risque de développer des arythmies ventriculaires.

De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque vis-à-vis des bêta-2 sympathomimétiques.

Tout traitement en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des agents ayant des propriétés similaires, comme la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter les réactions hypertensives.

Il existe un risque accru de développer des arythmies chez les patients recevant une anesthésie concomitante par des hydrocarbures halogénés.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou anticholinergiques peut avoir un effet bronchodilatateur cumulatif potentiel.

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

L'hypokaliémie peut survenir suite à un traitement avec des agonistes bêta-2 adrénergiques et peut être aggravée par un traitement concomitant avec des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes et des diurétiques (rubrique 4.4).

Aucune autre interaction n'a été observée avec le budésonide et le formotérol en cas d'utilisation d'autres médicaments utilisés dans 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 l'association budésonide/formotérol ou tout traitement concomitant avec du formotérol et du budésonide, on ne dispose d'aucune donnée clinique sur les grossesses exposées. Les données issues d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat n'ont montré aucun effet additionnel provenant de l'association.

Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans le cadre d'études réalisées sur les animaux, le formotérol a entraîné des effets indésirables dans le cadre d'études sur la reproduction, suite à une exposition systémique à des taux très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données recueillies sur environ 2 000 grossesses exposées indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation de budésonide inhalé. Dans le cadre d'études réalisées sur les animaux, il a été montré que les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Il est peu probable que ces données soient pertinentes chez les humains recevant les doses recommandées.

Des études menées chez les animaux ont également identifié le rôle d'un excès de glucocorticoïdes en usage prénatal dans l'augmentation des risques de retard de croissance intra-utérine, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes dans la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, dans le turnover du neurotransmetteur et dans le comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes.

Airbufo Forspiro ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels. La dose efficace de budésonide la plus faible, nécessaire pour assurer un contrôle adéquat de l'asthme, doit être utilisée.

#### Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques, aucun effet sur l'enfant allaité n'est anticipé. On ignore si le formotérol passe dans le lait maternel chez les humains. Chez les rats, de petites quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel.

L'administration d'Airbufo Forspiro chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour l'enfant.

#### Fertilité

Aucune donnée sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité n'est disponible. Les études menées chez les animaux sur la reproduction ont montré une fertilité quelque peu réduite chez les rats mâles exposés à des doses systémiques élevées (voir rubrique 5.3).

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

Airbufo Forspiro 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**

Etant donné qu'Airbufo Forspiro contient du budésonide et du formotérol, le même profil d'effets indésirables que celui de ces substances est attendu. On ne s'attend pas à ce que la fréquence des effets indésirables soit augmentée suite à l'administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables associés à ce médicament et observés le plus fréquemment sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'agonistes bêta<sub>2</sub> adrénergiques, tels que des tremblements et des palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement.

Des effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après, listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences ont été issues de données d'essais cliniques. L'incidence des effets chez les patients traités par placebo n'a pas été prise en considération.

**Tableau 1**

| Classe de systèmes d'organes               | Fréquence    | Effet indésirable                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                 | Fréquent     | Infections à Candida au niveau de l'oropharynx<br>Pneumonie (chez les patients souffrant d'une BPCO)                                        |
| Affections du système immunitaire          | Rare         | Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, ex. :<br>exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique |
| Affections endocriniennes                  | Très rare    | Syndrome de Cushing<br>Freinage surrénalien<br>Retard de croissance<br>Diminution de la densité minérale des os                             |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Rare         | Hypokaliémie                                                                                                                                |
|                                            | Très rare    | Hyperglycémie                                                                                                                               |
| Affections psychiatriques                  | Peu fréquent | Agressivité<br>Hyperactivité psychomotrice<br>Anxiété<br>Troubles du sommeil                                                                |
|                                            | Très rare    | Dépression<br>Altérations du comportement (principalement chez les enfants)                                                                 |
| Affections du système nerveux              | Fréquent     | Céphalée<br>Tremblements                                                                                                                    |

|                                                         |              |                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Peu fréquent | Sensations vertigineuses                                                                                           |
|                                                         | Très rare    | Troubles du goût                                                                                                   |
| Affections oculaires                                    | Peu fréquent | Vision trouble (voir également rubrique 4.4)                                                                       |
|                                                         | Très rare    | Cataracte et glaucome                                                                                              |
| Affections cardiaques                                   | Fréquent     | Palpitations                                                                                                       |
|                                                         | Peu fréquent | Tachycardie                                                                                                        |
|                                                         | Rare         | Arythmies cardiaques, ex. : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires |
|                                                         | Très rare    | Angine de poitrine<br>Allongement de l'intervalle QTc                                                              |
| Affections vasculaires                                  | Très rare    | Variations de la tension artérielle                                                                                |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Fréquent     | Légère irritation dans la gorge<br>Toux<br>Dysphonie, y compris l'enrouement                                       |
|                                                         | Rare         | Bronchospasme                                                                                                      |
| Affections gastro-intestinales                          | Peu fréquent | Nausées                                                                                                            |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Peu fréquent | Bleus                                                                                                              |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Peu fréquent | Crampes musculaires                                                                                                |

Les infections à Candida au niveau de l'oropharynx sont dues au dépôt du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien minimisera ce risque. Les infections à Candida au niveau de l'oropharynx répondent généralement au traitement antifongique topique, sans avoir besoin d'arrêter l'utilisation du corticostéroïde inhalé. 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 inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas, affectant moins de 1 personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate des cas de sibilances et de difficulté respiratoire après l'administration. Les cas de bronchospasme paradoxal répondent aux bronchodilatateurs inhalés à action rapide et doivent être traités immédiatement. Airbufo Forspiro devra alors être interrompu immédiatement, le patient devra être examiné et un autre traitement devra être instauré, si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques peuvent survenir avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés, notamment à des doses élevées, prescrites pendant une période prolongée. Il est bien moins probable que ces effets surviennent que dans le cadre d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques potentiels comprennent un syndrome de Cushing, un faciès cushingoïde, un freinage surrénalien, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et une incapacité à s'adapter aux situations stressantes peuvent également survenir. Les effets dépendent probablement de la dose, de la durée d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Un traitement par des agonistes bêta<sub>2</sub> 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 surveiller régulièrement la taille des enfants qui reçoivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés (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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

Un surdosage de formotérol entraînerait probablement des effets typiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : des tremblements, des céphalées et des palpitations. Les symptômes rapportés par des cas isolés comprennent une tachycardie, une hyperglycémie, une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QTc, une arythmie, des nausées et des vomissements. Un traitement de soutien et un traitement symptomatique peuvent être indiqués. Une dose de 90 microgrammes administrée pendant trois heures chez les patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a entraîné aucune préoccupation concernant l'innocuité du médicament.

Un surdosage aigu du budésonide, même à des doses excessives, ne devrait pas constituer un problème clinique. Lorsque le budésonide est utilisé de façon chronique, à des doses excessives, des effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent survenir, comme un hypercorticisme et un freinage surrénalien.

Si le traitement par Airbufo Forspiro doit être interrompu en raison d'un surdosage du formotérol (composant du médicament), il conviendra d'envisager un traitement approprié par des corticostéroïdes inhalés.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires : adrénergiques, médicaments inhalés  
Code ATC : R03AK07

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Ce médicament contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui présentent des effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association ; soit en traitement d'entretien et symptomatique, soit en traitement d'entretien de l'asthme.

#### *Budésonide*

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, entraînant une diminution des symptômes et de la fréquence des exacerbations de l'asthme. Le budésonide inhalé entraîne moins d'effets indésirables que les corticostéroïdes par voie systémique. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est inconnu.

#### *Formotérol*

Le formotérol est un agoniste sélectif bêta-2 adrénergique qui entraîne, lorsqu'il est inhalé, une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction des voies respiratoires qui est réversible. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, avec un début d'action dans les 1 à 3 minutes suivant l'administration. L'effet dure au moins 12 heures après l'administration d'une seule dose.

#### Efficacité et sécurité cliniques

## Asthme

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

Les études cliniques menées chez les adultes ont montré qu'ajouter du formotérol au budésonide améliore les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminue les exacerbations. Dans le cadre de deux études d'une durée de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire a été similaire à celui d'une association libre de budésonide et de formotérol et a été meilleur que celui du budésonide en monothérapie. Les patients de tous les bras de traitement ont utilisé un agoniste bêta-2 adrénergique à courte durée d'action au besoin. Aucun signe d'atténuation de l'effet antiasthmatique n'a été mis en évidence avec le temps.

Dans le cadre de deux études pédiatriques d'une durée de 12 semaines, 265 enfants âgés entre 6 et 11 ans ont été traités avec une dose d'entretien de l'association budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes par inhalation, deux fois par jour) et un agoniste bêta-2 adrénergique à courte durée d'action, au besoin. Au cours de ces deux études, la fonction pulmonaire a été améliorée et le traitement a été bien toléré par rapport à lorsque qu'une dose correspondante de budésonide seul a été utilisée.

### *Efficacité clinique de l'association budésonide/formotérol en traitement d'entretien et symptomatique*

En tout, 12 076 patients asthmatiques ont été recrutés dans 5 études en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament pendant 6 ou 12 mois ; 4 447 de ces patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien et symptomatique par l'association budésonide/formotérol. Les patients devaient présenter des symptômes malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés.

Le traitement d'entretien et symptomatique par l'association budésonide/formotérol a entraîné des réductions statistiquement et cliniquement significatives du nombre d'exacerbations sévères au niveau de toutes les comparaisons faites dans les 5 études. Une comparaison a été faite entre l'association budésonide/formotérol, à une dose d'entretien plus élevée, avec la terbutaline comme médicament à visée symptomatique (Etude 735), et l'association budésonide/formotérol à la même dose d'entretien, avec le formotérol ou la terbutaline comme médicament à visée symptomatique (Etude 734) (Tableau 2). Au cours de l'Etude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du médicament à visée symptomatique ont été semblables dans tous les groupes de traitement. Au cours de l'Etude 734, les symptômes et l'utilisation du médicament à visée symptomatique ont diminué, tandis que la fonction pulmonaire s'est améliorée par rapport aux deux traitements de comparaison. Dans les 5 études combinées, les patients ayant reçu l'association budésonide/formotérol en traitement d'entretien et symptomatique n'ont, en moyenne, pas utilisé leurs inhalations à visée symptomatique pendant 57 % des journées de traitement. Aucun signe de développement d'accoutumance n'a été observé avec le temps.

**Tableau 2 Aperçu des exacerbations sévères au cours des études cliniques**

| N° de l'étude<br>Durée       | Groupes de traitement                                                                    | n            | Exacerbations sévères <sup>a</sup> |                          |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------|
|                              |                                                                                          |              | Événements                         | Événements/patient-année |
| <b>Etude 735<br/>6 mois</b>  | <b>Budésonide/Formotérol 160/4,5 µg, deux fois par jour + au besoin</b>                  | <b>1 103</b> | <b>125</b>                         | <b>0,23<sup>b</sup></b>  |
|                              | Budésonide/Formotérol 320/9 µg, deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg, au besoin       | 1 099        | 173                                | 0,32                     |
|                              | Salmétérol/Fluticasone 2 x 25/125 µg, deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg, au besoin | 1 119        | 208                                | 0,38                     |
| <b>Etude 734<br/>12 mois</b> | <b>Budésonide/Formotérol 160/4,5 µg, deux fois par jour + au besoin</b>                  | <b>1 107</b> | <b>194</b>                         | <b>0,19<sup>b</sup></b>  |
|                              | Budésonide/Formotérol 160/4,5 µg, deux fois par jour + formotérol 4,5 µg, au besoin      | 1 137        | 296                                | 0,29                     |

|  |                                                                                      |       |     |      |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
|  | Budésonide/Formotérol 160/4,5 µg, deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg, au besoin | 1 138 | 377 | 0,37 |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|

<sup>a</sup> Hospitalisation/Traitement aux urgences ou traitement par des stéroïdes oraux

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

Des données relatives à l'efficacité et l'innocuité du traitement, comparables chez les adolescents et les adultes, ont été mises en évidence dans le cadre de 6 études en double aveugle, comprenant les 5 études susmentionnées et une étude supplémentaire au cours de laquelle une dose de traitement d'entretien plus élevée de deux inhalations de 160/4,5 microgrammes, deux fois par jour, a été utilisée. Ces évaluations se sont appuyées sur un total de 14 385 patients asthmatiques, dont 1 847 étaient des adolescents. Le nombre de patients adolescents ayant utilisé plus de 8 inhalations pendant au moins une journée, dans le cadre de leur traitement d'entretien et symptomatique par l'association budésonide/formotérol, était limité ; une telle utilisation a été peu fréquemment utilisée.

Dans le cadre de 2 autres études menées auprès de patients ayant dû consulter un médecin en raison de symptômes aigus d'asthme, l'association budésonide/formotérol a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.

## BPCO

Dans le cadre de deux études d'une durée de 12 mois, les effets sur la fonction pulmonaire et le taux d'exacerbations (définies par la prise de stéroïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou l'hospitalisation) ont été évalués chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère. Le critère d'inclusion dans ces deux études correspondait à un VEMS avant l'utilisation du bronchodilatateur inférieur à 50 % de la valeur normale prédite. À l'inclusion, au cours des essais cliniques, le VEMS médian après l'utilisation du bronchodilatateur était de 42 % la valeur normale prédite.

Le nombre moyen des exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, en comparaison avec le formotérol en monothérapie ou le placebo (taux moyen : 1,4 contre 1,8 à 1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par des corticostéroïdes oraux par patient était légèrement diminué dans le groupe traité par l'association budésonide/formotérol (7 à 8 jours/patient/an, contre 11 à 12 jours/patient/an pour le groupe traité par le placebo et 9 à 12 jours/patient/an pour le groupe traité par le formotérol). Pour ce qui est des changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire (comme le VEMS), l'association budésonide/formotérol ne s'est pas montrée supérieure au traitement par le formotérol seul.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il a été montré que l'association à dose fixe par le budésonide et le formotérol et les mono-produits correspondants sont bio-équivalents en termes d'exposition systémique, respectivement au budésonide et au formotérol. Malgré cela, une légère augmentation de la suppression du cortisol a été observée suite à l'administration de l'association à dose fixe par rapport à celle des mono-produits. La différence n'est pas considérée comme pouvant avoir un impact sur la sécurité clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol n'a été mise en évidence.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les substances respectives étaient comparables suite à l'administration de budésonide et de formotérol en mono-produits ou sous forme d'association à dose fixe. Pour le budésonide, l'ASC était légèrement plus élevée, la vitesse d'absorption était plus rapide et la concentration plasmatique maximale était plus élevée suite à l'administration de l'association à dose fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était comparable suite à l'administration de l'association à dose fixe. Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 30 minutes suite à l'inhalation. Au

cours des études, le dépôt pulmonaire moyen du budésonide après inhalation par l'inhalateur variait entre 32 et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire se situe au même niveau que celui observé chez les adultes recevant la même dose. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées.

Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 10 minutes suite à l'inhalation. Au cours des études, le dépôt pulmonaire moyen du formotérol après inhalation par l'inhalateur 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 de 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et de 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 (environ 90 %) lors de son premier passage par le foie, avec une formation de métabolites dont l'activité glucocorticoïdique est faible. L'activité glucocorticoïdique des principaux métabolites (6-bêta-hydroxybudésonide et 16-alpha-hydroxyprednisolone) est de moins de 1 % celle du budésonide. Aucune interaction métabolique ni aucun déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques n'a été mis en évidence entre le formotérol et le budésonide.

#### Élimination

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisme hépatique puis éliminée par voie rénale. Suite à l'inhalation, 8 à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Le formotérol a une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisme principalement catalysé par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines tels quels ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide sous forme inchangée ont été détectées dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (environ 1,2 l/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale est inconnue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

#### 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 observée dans le cadre des études réalisées chez les animaux avec le budésonide et le formotérol, administrés séparément ou en association, correspondait à des effets associés à une activité pharmacologique excessive.

Au cours des études menées chez les animaux sur la reproduction, il a été montré que les corticostéroïdes, comme le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations squelettiques). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez les animaux, ne semblent pas pertinents chez les humains en cas d'utilisation des doses recommandées. Les études menées chez les animaux sur la reproduction ont montré une fertilité quelque peu réduite chez les rats mâles exposés à des doses systémiques élevées, 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. Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez les animaux, ne semblent pas pertinents chez les humains.

## **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**

2 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Un inhalateur rouge/blanc en plastique contient une plaquette en OPA/Al/PVC-Al avec 60 doses de poudre pour inhalation pré-mesurées.

Présentations : 1, 2 ou 6 inhalateur(s), contenant 60 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE532817

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

Date de première autorisation : 02 août 2018

Date de dernier renouvellement : 14 février 2023

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

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 01/2026