

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Zephyrus 120 microgrammes/20 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
Zephyrus 240 microgrammes/20 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 microgrammes de budésonide et 25 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate).

Chaque dose délivrée (= la dose quittant l'embout buccal) contient 120 microgrammes de budésonide et 20 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate).

Chaque gélule contient 300 microgrammes de budésonide et 25 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate).

Chaque dose délivrée (= la dose quittant l'embout buccal) contient 240 microgrammes de budésonide et 20 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate).

Excipient à effet notoire :

- Lactose 24,5 mg par gélule.
- Lactose 24.35 mg par gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélules.

Gélules transparentes incolores de 15,9 mm contenant une poudre blanche, avec "B120 S20" imprimé en noir.

Gélules transparentes incolores de 15,9 mm contenant une poudre blanche, avec un anneau et "B240 S20" imprimés en noir.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Zephyrus est indiqué pour le traitement régulier de l'asthme chez l'adulte, lorsqu'un médicament combiné (corticostéroïde et  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action, inhalé) est approprié :

- Patients dont l'asthme est insuffisamment maîtrisé avec des corticostéroïdes inhalés et des  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action inhalés "au besoin".
- ou
- Patients dont l'asthme est déjà bien maîtrisé avec des corticostéroïdes et des  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action, tous deux inhalés.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Les patients doivent être informés qu'il faut utiliser Zephyrus tous les jours pour un effet maximal, même en l'absence de symptômes.

Zephyrus ne convient pas pour le traitement initial de l'asthme. Le dosage des composants de Zephyrus dépend du patient et doit être adapté selon la gravité de la maladie. C'est le cas non seulement lorsque le traitement avec des produits combinés a commencé, mais aussi lorsque la dose d'entretien est

ajustée. Si un patient nécessite une combinaison de doses autre que celles disponibles avec l'inhalateur combiné, il faut lui prescrire des doses appropriées des agonistes des  $\beta_2$  adrénorécepteurs et/ou des corticostéroïdes par inhalateur personnalisé.

Les patients doivent faire régulièrement l'objet d'une réévaluation par leur médecin, qui s'assurera qu'ils reçoivent toujours la dose optimale et la dose ne sera changée que suite à un avis médical. Cette dose sera titrée de façon à être la plus petite dose possible efficace pour maîtriser les symptômes. Une fois que l'asthme est maîtrisé, le traitement doit être réévalué et il faut envisager de réduire le traitement du patient à un corticostéroïde inhalé seul. Une fois le traitement réduit, il est important de continuer à suivre le patient. S'il est nécessaire d'encre titrer la dose plus faiblement, un autre médicament inhalé par voie orale sera prescrit.

Les patients doivent recevoir le dosage de Zephyrus contenant la dose de budésonide appropriée à la gravité de leur cas. Les prescripteurs doivent garder à l'esprit que le budésonide 120 microgrammes et 240 microgrammes contenu dans Zephyrus délivrent des doses similaires dans les poumons aux formulations pour inhalation de budésonide en poudre sèche existantes de respectivement 200 microgrammes et 400 microgrammes (voir rubrique 5.2).

Ils doivent aussi savoir que le budésonide 120 microgrammes et 240 microgrammes contenu dans Zephyrus sont presque équivalents à respectivement 100 microgrammes et 200 microgrammes de fluticasone propionate, et que le salmétérol 20 microgrammes contenu dans Zephyrus 120 mcg/20 mcg ou Zephyrus 240 mcg/20 mcg est aussi efficace que le salmétérol 50 microgrammes dans la formulation pour inhalation de salmétérol en poudre sèche existante (voir rubrique 5.2).

### Posologie

Adultes (18 ans et plus) : une inhalation de Zephyrus 120 microgrammes/20 microgrammes deux fois par jour, ou une inhalation de Zephyrus 240 microgrammes/20 microgrammes deux fois par jour.

Il faut recommander aux patients d'avoir toujours leur bronchodilatateur à action rapide à portée de main, en cas d'urgence.

Il est conseillé d'envisager une brève période de test avec Zephyrus comme traitement d'entretien initial chez les adultes souffrant d'asthme persistant modéré (patients présentant des symptômes quotidiens, nécessitant un usage quotidien de l'inhalateur de secours et présentant une détresse respiratoire modérée à grave) pour qui une maîtrise rapide de l'asthme est essentielle. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est d'une inhalation de 120 microgrammes de budésonide et 20 microgrammes de salmétérol, deux fois par jour. Une fois que l'asthme est maîtrisé, le traitement doit être réévalué et il faut envisager de réduire le traitement du patient à un corticostéroïde inhalé seul. Une fois le traitement réduit, il est important de continuer à suivre les patients.

Les patients chez qui une combinaison de corticostéroïde/bêta-agoniste à longue durée d'action est indiquée et qui nécessitent de voir leur dose de budésonide titrée plus bas que Zephyrus 120 mcg/20 mcg doivent passer à un autre médicament inhalé par voie orale.

On n'a pas constaté de réel avantage par rapport à des corticostéroïdes inhalés seuls utilisés comme traitement d'entretien initial lorsqu'un ou deux des critères de gravité est absent. En général, les corticostéroïdes inhalés restent la première ligne de traitement pour la plupart des patients. Zephyrus ne convient pas pour le traitement initial de l'asthme léger. Le dosage de Zephyrus 120 microgrammes/20 microgrammes ne suffit pas pour les adultes souffrant d'asthme grave ; il convient de déterminer le dosage approprié de corticostéroïdes inhalés avant d'utiliser une quelconque combinaison médicamenteuse fixe chez ces patients.

### Populations particulières

*Patients âgés (> 65 ans)*

Il n'y a pas besoin d'ajuster la dose chez les patients âgés. Il convient d'être prudent dans le traitement des patients âgés, car les informations concernant l'efficacité et la sécurité du Zephyrus sont limitées pour cette catégorie de patients.

#### *Troubles rénaux et hépatiques existants*

Il n'y a pas de données disponibles sur l'usage de Zephyrus chez les patients souffrant de troubles hépatiques ou rénaux. Comme le budésonide et le salmétérol sont principalement éliminés par le métabolisme hépatique, une exposition accrue est prévisible chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie grave.

#### *Infections respiratoires existantes*

Le besoin et la dose de corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire active ou quiescente, ou des infections mycosiques et virales des voies respiratoires.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Zephyrus chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données pour les enfants de moins de 18 ans.

#### Mode d'administration

Zephyrus ne peut être pris qu'avec un inhalateur.

Les gélules de Zephyrus ne doivent pas être avalées.

Zephyrus poudre pour inhalation en gélules doivent être uniquement utilisées avec l'inhalateur fourni dans l'emballage de Zephyrus (voir rubrique 6.6).

L'inhalateur est actionné par le flux respiratoire, c'est-à-dire que quand le patient inspire par l'embout buccal, les substances suivent l'air inspiré dans les voies respiratoires.

Le patient doit être informé (voir notice fournie) :

- qu'il doit lire attentivement les instructions d'usage de la notice fournie avec chaque inhalateur.
- qu'il doit inspirer vivement et profondément dans l'embout buccal, de façon à ce que la dose optimale arrive aux poumons.
- qu'il ne doit jamais souffler dans l'embout buccal.
- qu'il doit remettre le capuchon sur l'inhalateur du Zephyrus après usage.
- qu'il doit se rincer la bouche à l'eau après avoir inhalé la dose prescrite, de façon à réduire les risques de candidose oropharyngée.

#### **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**

##### *Gestion de l'asthme*

La gestion de l'asthme doit normalement suivre un programme en étapes et la réponse du patient doit être suivie de près, cliniquement et à l'aide de tests fonctionnels pulmonaires.

Zephyrus ne convient pas pour la gestion initiale de l'asthme, tant que le dosage adéquat de corticostéroïdes n'a pas été établi. Les patients ne doivent pas débiter le traitement avec Zephyrus durant une exacerbation, ou lorsque leur asthme s'aggrave nettement ou connaît un "pic".

Une fois les symptômes maîtrisés, il faut envisager de réduire graduellement la dose de Zephyrus. Une fois le traitement réduit, il est important de continuer à suivre le patient. Il convient d'utiliser la plus petite dose possible efficace de Zephyrus (voir rubrique 4.2).

Des effets secondaires liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir durant le traitement avec Zephyrus. Il faut alors demander au patient de poursuivre le traitement, mais de consulter son médecin

si les symptômes de l'asthme restent non maîtrisés ou s'aggravent après qu'il a commencé à prendre Zephyrus.

Zephyrus ne doit pas servir à traiter les symptômes aigus d'asthme qui nécessitent l'usage d'un bronchodilatateur agissant rapidement et à courte durée d'action. Il faut conseiller aux patients d'avoir toujours à portée de main leur médicament de soulagement rapide en cas de crise d'asthme.

Le traitement avec Zephyrus, ou du budésonide inhalé, ou des stéroïdes systémiques complémentaires ne peut pas être arrêté brutalement, à cause du risque d'exacerbation. Le traitement doit être titré à la baisse sous la surveillance d'un médecin.

#### *Bronchospasme paradoxal*

Un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une augmentation immédiate des sifflements bronchiques et de la détresse respiratoire après la prise. Si le patient souffre d'un bronchospasme paradoxal, le traitement avec Zephyrus doit être interrompu immédiatement, le patient évalué et une thérapie alternative lancée si nécessaire. Le bronchospasme paradoxal répond aux bronchodilatateurs à action rapide et doit être traité immédiatement.

#### *Asthme non maîtrisé*

L'augmentation de l'usage d'un bronchodilatateur à courte durée d'action distinct pour soulager les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme et le patient doit être vu par un médecin.

Si un patient trouve le traitement inefficace ou dépasse la dose de médicament combiné qui lui a été prescrite, il doit consulter un médecin. Une détérioration soudaine et progressive de la maîtrise de l'asthme peut mettre le pronostic vital en danger et le patient doit faire l'objet d'une évaluation médicale urgente. Dans ce cas, on envisagera d'augmenter le traitement aux corticostéroïdes ou d'ajouter au traitement des anti-inflammatoires systémiques, par exemple une cure de corticostéroïdes par voie orale ou un traitement antibiotique s'il y a une infection.

#### *Candidose*

Pour réduire au maximum le risque de candidose oropharyngée, le patient doit se rincer la bouche à l'eau après chaque inhalation.

#### *Effets systémiques*

Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent survenir, en particulier à de fortes doses durant de longues périodes. Ces effets sont toutefois moins probables qu'avec les corticostéroïdes en prise orale. Effets systémiques possibles : syndrome de Cushing, traits caractéristiques cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome et, plus rarement, une série de troubles psychologiques ou de comportements tels que : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (surtout chez les enfants). Il est donc essentiel que la dose de corticostéroïdes inhalés soit titrée le plus faiblement possible pour garantir une maîtrise efficace de l'asthme.

Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être envisagés en particulier chez les patients qui reçoivent de fortes doses sur de longues périodes et qui présentent simultanément d'autres risques d'ostéoporose. Les études à long terme sur le budésonide inhalé chez les adultes, à des doses quotidiennes de 800 microgrammes (dose mesurée), ce qui correspond à Zephyrus 240 microgrammes/20 microgrammes deux fois par jour, n'ont pas révélé d'effets significatifs sur la densité osseuse. Aucune information n'est disponible sur les effets de Zephyrus à de plus fortes doses.

S'il y a une quelconque raison de supposer que le fonctionnement des glandes surrénales est affecté par une thérapie aux stéroïdes systémiques antérieure, il convient d'être prudent au moment de faire passer le patient au traitement avec Zephyrus. Durant la transition de la thérapie orale à Zephyrus, on constatera généralement que l'action systémique des stéroïdes est plus faible, ce qui peut se manifester par l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels que rhinite, eczéma et douleurs dans les muscles et les articulations. Un traitement spécifique de ces problèmes sera alors entrepris. Il faut suspecter une insuffisance glucocorticostéroïdienne lorsque, dans de rares cas, des symptômes de

fatigue, maux de tête, nausées et vomissements apparaissent. Dans ces cas, une augmentation provisoire de la dose de glucocorticostéroïdes oraux est parfois nécessaire.

Les bienfaits du traitement au budésonide inhalé réduisent normalement le besoin de stéroïdes oraux, mais les patients qui passent des stéroïdes oraux aux corticostéroïdes inhalés restent exposés au risque de baisse de la réserve surrénalienne pendant un temps considérable. Les patients qui ont eu besoin d'une forte dose de corticostéroïdes d'urgence par le passé ou d'un traitement prolongé avec de fortes doses de corticostéroïdes inhalés sont également des patients à risque à cet égard. Les situations susceptibles de déclencher une crise surrénale aiguë chez les patients sont les suivantes : traumatisme, chirurgie, infection ou toute réduction brutale de la dose. Durant les périodes de stress ou d'opération chirurgicale, il faudrait envisager de donner un corticostéroïde systémique supplémentaire. Une réduction rapide de la dose de stéroïdes peut provoquer une crise surrénale aiguë. Les signes et symptômes de la crise surrénale aiguë sont parfois flous, mais ils peuvent inclure : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, baisses d'attention, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

Dans de rares cas, le salmétérol peut provoquer des arythmies, telles que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire. Zephirus doit être administré avec prudence aux patients présentant : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, sténose de l'aorte sous-valvulaire idiopathique, hypertension grave, anévrisme ou autres maladies cardiovasculaires graves tels que maladie cardiaque ischémique, arythmies ou infarctus.

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

Les données d'un vaste essai clinique (le "Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial" ou SMART) suggèrent que les patients d'origine afro-américaine présentent un risque plus élevé de problèmes respiratoires graves, voire de décès, lorsqu'ils utilisent du salmétérol, par rapport au placebo. On ne sait pas si cela est dû à la pharmacogénétique ou à d'autres facteurs. Les patients ayant des ancêtres en Afrique noire ou parmi la population noire des Caraïbes doivent poursuivre le traitement, mais consulter leur médecin si les symptômes de l'asthme restent non maîtrisés ou s'aggravent après qu'ils ont commencé à prendre Zephirus.

De rares cas d'hyperglycémie (voir rubrique 4.8) ont été rapportés et il faut en tenir compte au moment de prescrire le médicament aux patients souffrant ou ayant souffert de diabète sucré. Les patients diabétiques doivent faire vérifier leur taux de sucre dans le sang plus souvent.

#### *Troubles visuels*

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

Ce médicament contient du lactose. Les rares patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

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

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Zephirus, mais les indications ci-dessous reflètent les informations disponibles sur les substances actives prises isolément (budésonide et salmétérol).

##### Interactions du budésonide

Le métabolisme du budésonide s'effectue avant tout via CYP3A4, une des enzymes du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cette enzyme, par exemple le kétoconazole, l'itraconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent par conséquent accroître l'exposition systémique au budésonide.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

### Interactions du salmétérol

#### *Puissants inhibiteurs de CYP3A4*

L'administration simultanée de kétoconazole (400 mg oralement une fois par jour) et de salmétérol (50 mcg inhalés deux fois par jour) chez 15 sujets sains durant 7 jours a eu pour résultat une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (1,4 fois  $C_{max}$  et 15 fois ASC). Cela peut entraîner une augmentation de l'incidence d'autres effets systémiques du traitement au salmétérol (allongement de l'intervalle QTc et palpitations) par rapport au traitement à base de salmétérol ou de kétoconazole seuls.

Le traitement simultané au kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs de CYP3A4 (par exemple itraconazole, télichromycine, ritonavir, atazanavir) doit être évité, à moins que ses avantages l'emportent sur le risque potentiellement accru de réactions systémiques indésirables propres au salmétérol.

#### *Inhibiteurs de CYP 3A4 modérés*

L'administration simultanée d'érythromycine (500 mg oralement trois fois par jour) et de salmétérol (50 mcg inhalés deux fois par jour) chez 15 sujets sains durant 6 jours a eu pour résultat une augmentation légère, mais non significative d'un point de vue statistique de l'exposition plasmatique au salmétérol (1,4 fois  $C_{max}$  et 1,2 fois ASC). L'administration simultanée d'érythromycine n'a pas été associée à des effets indésirables graves.

#### *Autres médicaments*

Les  $\beta$ -bloquants adrénergiques peuvent réduire, voire supprimer, l'effet du salmétérol. Les  $\beta$ -bloquants sélectifs ou non sélectifs doivent être évités, à moins qu'il y ait une raison impérieuse d'en faire usage.

La thérapie aux agonistes  $\beta_2$  peut provoquer une hypokaliémie potentiellement grave. Il convient d'être particulièrement prudent avec les cas d'asthme grave car cet effet peut être renforcé par le traitement simultané aux dérivés de xanthine, stéroïdes et diurétiques. Il faut faire particulièrement attention dans les cas d'asthme instable lorsque le patient utilise des bronchodilatateurs de secours, dans les cas d'asthme grave car le risque associé peut être renforcé par une hypoxie et, en présence d'autres troubles, lorsque la probabilité d'effets indésirables de l'hypokaliémie est accrue. Il est recommandé de surveiller le taux de potassium sérique dans ces circonstances.

Prudence en cas de traitement simultané avec les substances suivantes : quinidine, disopyramide, procaïnamide, phénothiazines, antihistaminiques (terfénadine), inhibiteurs de monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques, car elles peuvent allonger l'intervalle QTc et accroître le risque d'arythmies ventriculaires. En outre, L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine et alcool peuvent affecter la tolérance cardiaque aux  $\beta_2$ -sympathomimétiques.

Le traitement simultané avec des inhibiteurs de monoamine-oxydase, notamment des agents présentant les mêmes propriétés, tels que la furazolidone et la procarbazine, peuvent précipiter les réactions d'hypertension.

Le risque d'arythmie est plus élevé chez les patients qui subissent une anesthésie à l'aide d'hydrocarbures halogénés.

L'hypokaliémie peut accroître les tendances arythmiques chez les patients traités aux glycosides digitaliques.

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

##### Grossesse

###### *Zephirus*

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Zephirus ou l'usage combiné de budésonide et de salmétérol chez les femmes enceintes. La combinaison n'a pas été testée dans le cadre d'études de toxicité pour la reproduction. Le risque potentiel chez les humains est inconnu. Pour traiter les femmes enceintes, il faut s'en tenir à la plus petite dose de Zephirus nécessaire pour maîtriser l'asthme. L'administration de Zephirus durant la grossesse requiert de soigneusement évaluer les avantages pour la mère par rapport aux risques pour le fœtus. Zephirus ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages surpassent les risques potentiels.

###### *Budésonide*

Un grand nombre de données indiquent que le budésonide inhalé durant la grossesse n'a pas d'effet indésirable pour le fœtus/l'enfant à naître. Les études sur des animaux ont indiqué une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les humains est inconnu.

###### *Salmétérol*

Un nombre limité (moins de 300 grossesses menées à terme) de données cliniques sur des femmes enceintes n'indique aucune malformation ni naissance prématurée due au salmétérol.

Les études sur des animaux ont indiqué une toxicité pour la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

Le budésonide passe en petites quantités dans le lait maternel. On ne sait pas si le salmétérol passe dans le lait maternel humain. Le salmétérol passe dans le lait maternel des rates allaitantes.

Un risque pour les enfants nourrissons/enfants nourris au sein n'est pas à exclure. Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter Zephirus en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement pour la mère.

##### Fertilité

Il n'y a pas de données relatives aux humains. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans le cadre d'études de toxicité pour la reproduction, ni avec le budésonide, ni avec le salmétérol.

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

Zephirus n'a pas d'influence notable sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Néanmoins, lors de la conduite de véhicules ou l'usage de machines, il faut tenir compte que des tremblements sont toujours susceptibles de se produire durant le traitement (voir rubrique 4.8).

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Lors du programme de développement clinique de phase III, plus de 854 patients ont été exposés à Zephirus. Sur ces 854 patients, 301 étaient en traitement avec Zephirus

120 microgrammes/20 microgrammes et 553 avec Zephirus 240 microgrammes/20 microgrammes. Les réactions indésirables ont généralement été légères et passagères. Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été les suivantes : bronchite, candidose, candidose orale, hypokaliémie, tremblements, maux de tête, palpitations et dysphonie chez  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  patients.

### Liste des réactions indésirables

Les réactions cliniques indésirables associées à Zephyrus, signalées par les chercheurs sont présentées ci-dessous:

Les fréquences respectives des réactions sont classées selon la convention MedDRA : 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  $< 1/1,000$ ), très rare ( $< 1/10,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Catégorie d'organes / système	Fréquence*	Réaction indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Blastomycose
	Fréquent	Bronchite, candidose, candidose orale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
	Fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Névrose, cauchemars
Affections du système nerveux	Fréquent	Tremblements
	Très fréquent	Maux de tête
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dysphonie
	Peu fréquent	Douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Sécheresse de la bouche
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue
Investigations	Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase et de la gamma-glutamyltransférase

\* Les fréquences des réactions indésirables correspondent à la fréquence générale associée à l'usage des médicaments contenant du budésonide ou du salmétérol, observée lors d'essais cliniques et à partir des données disponibles récoltées après la mise sur le marché.

### Informations complémentaires sur les différentes substances actives dans la dose combinée fixe

Comme Zephyrus contient à la fois du budésonide et du salmétérol, on peut observer les mêmes effets indésirables que ceux signalés pour ces substances prises isolément. Les réactions indésirables associées à l'usage de médicaments contenant du budésonide ou du salmétérol, observées lors d'essais cliniques et chez les patients après la mise sur le marché, et qui peuvent survenir avec Zephyrus, sont mentionnées ci-dessous. Les catégories de fréquences sont fondées sur les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit disponibles dans l'Union européenne pour le budésonide et le salmétérol.

Catégorie d'organes / système	Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par : hypersensibilité cutanée, éruptions cutanées, urticaire, prurit, dermatite, érythème, angioœdème (principalement œdèmes du visage et oropharyngé)
	Rare	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par : choc anaphylactique
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par : symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme)
Affections endocriniennes	Rare	Hypocorticisme, hypercorticisme
	Très rare	Syndrome de Cushing, traits caractéristiques cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, baisse de la densité osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Très rare	Hyperactivité psychomotrice, anxiété, dépression, agressivité, modifications du comportement
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Vertiges, agitation, nervosité, troubles du sommeil
	Très rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
	Très rare	Cataracte, glaucome
Affections cardiaques	Rare	Arythmies cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Nasopharyngite
	fréquent	Voix rauque, sinusite, toux, irritation de la gorge
	Rare	Bronchospasme
	Très rare	Bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Difficultés à avaler
	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Contusions
	Peu fréquent	Hématomes, éruptions cutanées, urticaire, prurit, dermatose, érythème et angioœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Fractures traumatiques, crampes musculaires

Le budésonide peut entraîner une candidose buccale (muguet) et une voix rauque chez certains patients (rubrique 4.4).

Un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas, soit chez moins d'1 personne sur 10 000 (voir rubrique 4.4). Des effets secondaires liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir durant le traitement avec Zephyrus (voir rubrique 4.4).

Le traitement à base d'agonistes des récepteurs  $\beta$ 2-adrénrgiques peut provoquer une augmentation du taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol et des corps cétoniques.

#### Population pédiatrique

Possibles effets systémiques : syndrome de Cushing, traits caractéristiques cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne et retard de croissance (voir rubrique 4.4). Les enfants peuvent aussi manifester de l'anxiété, des troubles du sommeil et des changements comportementaux tels qu'hyperactivité et irritabilité.

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

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

#### **Belgique :**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9. Surdosage**

Il n'y a pas de données relatives à la surdose de Zephyrus ; toutefois, les données de surdose de chacune de ses substances actives figurent ci-dessous :

#### Budésonide

La surdose aiguë de budésonide, même à des doses excessives, ne devrait pas poser de problème clinique.

Lorsqu'il est utilisé de façon chronique en doses excessives, des effets glucocorticostéroïdiens systémiques et une inhibition de la fonction surrénalienne peuvent survenir.

#### Salmétérol

Les signes et symptômes d'une surdose de salmétérol sont des tremblements, des maux de tête et de la tachycardie. Les antidotes préférés sont des substances bêtabloquantes cardioselectives, qui doivent être utilisées avec prudence chez les patients avec des antécédents de bronchospasmes.

Si le traitement au Zephyrus doit être interrompu à cause d'une surdose du composant bêta-agoniste du produit, il faut envisager une thérapie stéroïdienne de substitution adaptée. De plus, une hypokaliémie peut survenir, et il faut envisager de donner du potassium.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments contre les maladies obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en combinaison avec des corticostéroïdes ou d'autres médicaments, à l'exception des anticholinergiques, code ATC : R03AK12

### Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Zephirus contient du salmétérol et du budésonide, qui ont différents modes d'action et présentent des effets supplémentaires en matière de réduction des symptômes de l'asthme. Les propriétés spécifiques de chacune des deux substances actives sont exposées ci-dessous.

#### *Budésonide*

Le budésonide administré en inhalation a une action anti-inflammatoire glucocorticostéroïdienne dans les poumons, avec pour résultat une réduction des symptômes et des exacerbations de l'asthme et moins d'effets indésirables que les corticostéroïdes administrés de façon systémique. Le mécanisme exact de cet effet anti-inflammatoire est inconnu.

#### *Salmétérol*

Le salmétérol est un agoniste sélectif des bêta-2-adrénorécepteurs, d'action prolongée (12 heures) qui présente une longue chaîne latérale qui se lie à l'« exo-site » du récepteur.

Le salmétérol provoque une bronchodilatation plus prolongée (au moins 12 heures), que les doses recommandées des  $\beta$ 2-mimétiques de courte durée d'action conventionnels.

### Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques sur des adultes ont montré que l'ajout de salmétérol au budésonide soulageait les symptômes de l'asthme et améliorait la fonction pulmonaire mieux qu'un corticostéroïde inhalé seul.

Sept études d'efficacité et de sécurité sur soit budésonide 120 mcg/salmétérol 20 mcg, soit budésonide 240 mcg/salmétérol 20 mcg ont été effectuées. Trois études comportaient une période aléatoire activement contrôlée de 12 semaines, et deux de ces études comportaient une phase de prolongation ouverte de 12 semaines. Une des études était une prolongation ouverte évaluant la sécurité sur une période totale d'un an. En tout, ces études ont porté sur 1329 patients asthmatiques.

Au cours d'un essai clinique de 26 semaines comprenant une période d'étude aléatoire de 12 semaines en trois groupes parallèles, 375 patients asthmatiques ont été répartis aléatoirement dans les trois groupes et ont reçu, respectivement : budésonide 120 mcg/salmétérol 20 mcg ou budésonide 240 mcg/salmétérol 20 mcg, ou encore Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg. Les patients ayant reçu la combinaison budésonide/salmétérol ont été comparés à ceux ayant reçu le Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg. Les combinaisons budésonide 120 mcg/salmétérol 20 mcg et budésonide 240 mcg/salmétérol 20 mcg ont amélioré significativement le DEP, la VEMS et la CVF et augmenté significativement le DEP matinal nettement plus que Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg pris seul.

Pourcentages de changement moyens à la semaine 12 par rapport à la ligne de base pour les patients traités avec budésonide 120 mcg/salmétérol 20 mcg ou budésonide 240 mcg/salmétérol 20 mcg, ou encore Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg deux fois par jour :

Changement moyen dans le DEP matinal entre	Zephyrus 120/20 mcg 2 fois par jour (A)		Zephyrus 240/20 mcg 2 fois par jour (B)		Pulmicort Turbohaler 400 mcg 2 fois par jour (C)		P <sub>A/B</sub> #	P <sub>A/C</sub> #	P <sub>B/C</sub> #
	N	moyenne±E S	N	moyenne±E S	N	moyenne±E S			
Semaine 2 et ligne de base	12 5	35.1±4.12	12 4	32.5±4.22	12 2	8.5±2.88	0,53 4	<0.00 1	<0.00 1
Semaine 4 et ligne de base	12 5	44.2±4.80	12 1	41.3±5.24	11 8	14.9±3.62	0,53 6	<0.00 1	<0.00 1
Semaine 8 et ligne de base	12 4	51.1±5.39	11 9	45.8±5.92	11 7	15.0±4.31	0,32 1	<0.00 1	<0.00 1
Semaine 12 et ligne de base	12 2	54.4±6.00	11 8	51.4±5.62	11 5	15.6±4.47	0,52 2	<0.00 1	<0.00 1

N = nombre de patients avec données

# Différence significative dans l'efficacité, entre les traitements (modèle ANCOVA avec la valeur de base du facteur comme variante continue)

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zephyrus n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'Agence Européenne des Médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études sur Zephyrus dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique asthmatique.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Lorsque le salmétérol et le budésonide ont été administrés en combinaison par inhalation, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant ont été similaires à celles observées lorsque ces substances étaient administrées séparément. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre le salmétérol et le budésonide.

#### Zephyrus

La combinaison en dose fixe de budésonide 240 microgrammes et de salmétérol 20 microgrammes a été comparée, lors d'études cliniques pharmacocinétiques, respectivement avec du Pulmicort Turbohaler (budésonide) 400 microgrammes et du Serevent Diskus (salmétérol) 50 microgrammes.

Pour le salmétérol, la concentration plasmatique maximale était légèrement supérieure après l'administration de la combinaison fixe. Pour le budésonide, la concentration plasmatique maximale et l'ASC étaient comparables après l'administration de la combinaison fixe.

#### Budésonide

Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes après l'inhalation. Suite à l'administration unique de deux doses inhalées de 200 mcg, deux fois par jour, le pic de concentration plasmatique de budésonide de 290 pg/ml s'est produit dans les 30 minutes suivant la prise. Le budésonide a montré une augmentation linéaire de l'ASC et de la C<sub>max</sub> avec une augmentation de la dose après une prise unique de budésonide inhalé.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90% et le volume de distribution est de 3 l/kg pour le budésonide. Le budésonide subit un taux élevé (environ 90%) de biotransformation lors de son premier passage par le foie, pour donner des métabolites de faible activité glucocorticostéroïdienne.

L'activité glucocorticostéroïdienne des principaux métabolites, le 6-bêta-hydroxy-budésonide et la 16-alpha-hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1% de celle du budésonide.

Il n'y a aucune indication d'interactions métaboliques quelconques ou de réactions de déplacement entre le salmétérol et le budésonide.

Le budésonide est éliminé par le métabolisme, principalement catalysé par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans l'urine tels quels ou sous forme conjuguée. Le budésonide intact n'a été détecté dans l'urine qu'en des quantités négligeables. Le budésonide a une clairance systémique élevée (environ 1,2 l/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique après dosage intraveineux est de 4 heures en moyenne.

#### Salmétérol

Le salmétérol agit localement, dans les poumons. En outre, on dispose de peu de données sur les propriétés pharmacocinétiques du salmétérol, parce qu'il est techniquement difficile d'étudier la substance active dans le plasma, en raison des très faibles concentrations plasmatiques qu'elle présente (environ 200 pg/ml ou moins) après inhalation du produit.

Après l'administration unique de deux doses inhalées de 50 mcg, deux fois par jour, du salmétérol a été détecté dans le plasma de volontaires dans les 10 à 20 minutes ; les concentrations plasmatiques étaient très faibles, avec des pics de 230 pg/ml. La demi-vie d'élimination a été de 4,7 heures environ.

Les propriétés pharmacocinétiques du budésonide ou du salmétérol chez les patients souffrant de troubles rénaux est inconnue. L'exposition au budésonide et au salmétérol peut être plus élevée chez les patients souffrant de troubles hépatiques.

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

Lors d'études non cliniques, des effets ont été observés uniquement pour des expositions considérées suffisamment excessives par rapport à l'exposition humaine maximale, ce qui indique le peu de pertinence d'éventuelles études cliniques. Les seules sources d'inquiétude pour l'usage humain provenant d'études sur des animaux du xinafoate de salmétérol et du budésonide donnés séparément ont été des effets associés à des actions pharmacologiques exagérées.

#### Zepirus

La sécurité de l'administration simultanée de salmétérol et de budésonide a été testée sur des rats et des chiens.

Les résultats toxicologiques de ces études de co-administration étaient cohérents avec ceux observés pour le budésonide et le salmétérol administrés séparément.

Des effets pertinents pour l'humain ont été observés uniquement pour des expositions considérées suffisamment excessives par rapport à l'exposition humaine maximale.

#### Budésonide

Les données non cliniques d'études sur la toxicité chronique, la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont pas indiqué de risque particulier pour l'humain dans la fourchette de dosages thérapeutiques. Des doses élevées de glucocorticostéroïdes comme le budésonide ont provoqué des malformations telles que becs-de-lièvre et autres malformations squelettiques. Aux doses thérapeutiques, ces effets sont considérés comme improbables chez l'humain.

#### Salmétérol

Lors d'études de la toxicité du xinafoate de salmétérol pour la reproduction et le développement, aucun effet n'a été constaté chez le rat. Chez le lapin, la toxicité pour l'embryon typique des  $\beta_2$ -agonistes (bec-de-lièvre, ouverture prématurée des paupières, fusion des sternèbres et faible taux d'ossification de la partie antérieure du crâne) s'est manifestée à de fortes expositions (environ 20 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'humain, fondée sur la comparaison des ASC).

Les études à long terme sur le xinafoate de salmétérol ont révélé des tumeurs bénignes appartenant à la même classe sur les muscles lisses du mésovarium, chez le rat et sur l'utérus de souris. Ces effets sont

spécifiques aux espèces et sans pertinence pour l'usage clinique. Le xinafoate de salmétérol n'a révélé aucun potentiel de génotoxicité lors d'une série d'essais in vitro et in vivo.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

#### Contenu des gélules

Lactose monohydraté

Lactose

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

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

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Dans chaque emballage : flacon en PEHD fermé par un bouchon à visser en polypropylène contenant un dessiccant, qui contient 60 gélules et un inhalateur fabriqué à partir de matériaux en plastique.

Dispositif d'inhalation à dose unique : le corps et le capuchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile/styrène/butadiène, les boutons en méthacrylate de méthyle/acrylonitrile/butadiène/styrène.

Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Conditionnement contenant 1, 2 ou 3 flacons, avec chaque fois un inhalateur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

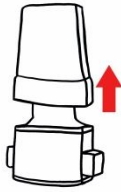
Il faut utiliser l'inhalateur fourni avec chaque nouvelle prescription.

Tout médicament non utilisé ou autre déchet doit être jeté conformément aux dispositions locales en la matière.

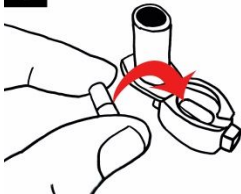
Le patient doit être informé (voir notice fournie) :

- qu'il doit lire attentivement les instructions d'usage de la notice fournie avec chaque inhalateur.
- qu'il doit inspirer vivement et profondément dans l'embout buccal, de façon à ce que la dose optimale arrive aux poumons.
- qu'il ne doit jamais souffler dans l'embout buccal.
- qu'il doit remettre le capuchon sur l'inhalateur de Zephyrus après usage.
- qu'il doit se rincer la bouche à l'eau après avoir inhalé la dose prescrite, de façon à réduire les risques de candidose oropharyngée. Si une candidose se déclare, les patients doivent également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations « au besoin ».

Instructions de manipulation et d'usage

**1****1. Retirez le capuchon.****2****2. Ouvrez l'inhalateur :**

Maintenez fermement la base de l'inhalateur et faites pivoter l'embout buccal dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Cela ouvre l'inhalateur.

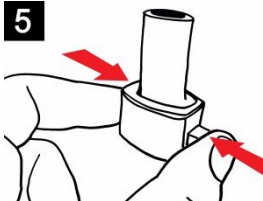
**3****3. Insérez 1 gélule :**

Placez la gélule dans la chambre de l'inhalateur.

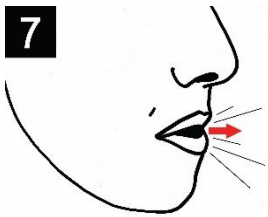
Ne placez jamais la gélule dans l'embout buccal.

**4****4. Fermez l'inhalateur :**

Remettez à présent l'embout buccal en position initiale en le faisant pivoter dans le sens contraire.

**5****5. Percez la gélule :**

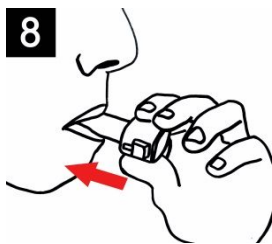
- Tenez l'inhalateur verticalement, embout buccal vers le haut.
- Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.
- Vous devriez entendre un "clic" au moment où la gélule est percée.
- Relâchez complètement les boutons latéraux.

**6****6. Relâchez complètement les boutons latéraux.****7****7. Expirez :**

Avant de placer l'embout dans votre bouche, videz un maximum d'air de vos poumons.

**Ne soufflez pas dans l'embout buccal.**

**8. Inhalez le médicament :**



- Pour inspirer le médicament profondément dans vos poumons :
- Maintenez l'inhalateur comme indiqué sur le dessin. Les boutons latéraux doivent se trouver à gauche et à droite. N'appuyez pas sur ces boutons.
  - Placez l'embout dans votre bouche et serrez bien les lèvres autour de lui.
  - Inspirez rapidement, mais régulièrement, aussi profondément que possible.

**Note :**

Quand vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans la chambre et vous entendez une vibration. Le médicament a un goût sucré.

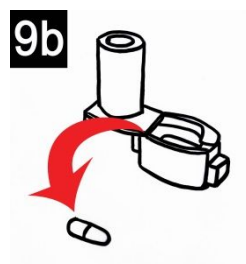


**9. Retenez votre souffle :**

Après avoir inhalé le médicament :

- Retenez votre souffle durant 5 à 10 secondes, ou aussi longtemps que vous le pouvez, tout en retirant l'inhalateur de votre bouche.
- Puis expirez.

Après usage, vérifiez que l'inhalation a fonctionné. Pour cela, ouvrez l'inhalateur et vérifiez qu'il ne reste plus de poudre dans la gélule. S'il en reste, refermez l'inhalateur et répétez les étapes 7 à 9.



Après l'inhalation

Après avoir inhalé le médicament :

- Rouvrez l'inhalateur, retirez la gélule vide et la faisant tomber de la chambre. Jetez-la.
- Fermez l'inhalateur et remettez son capuchon en place.

Pour réduire le risque d'infection mycosique dans la bouche et la gorge, rincez-vous la bouche ou gargarisez-vous à l'eau, ou brossez-vous les dents après avoir utilisé l'inhalateur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
1080 Bruxelles  
Tel. +32 2 411 48 28

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zephyrus 120 mcg/20 mcg poudre pour inhalation en gélules :  
BE479360

LU : 2016040104 :

- 0810336 : 60 gélules
- 0810353 : 2\*60 gélules
- 0810367 : 3\*60 gélules

Zephyrus 240 mcg/20 mcg poudre pour inhalation en gélules :  
BE479377

LU : 2016040105 :

- 0810371 : 60 gélules
- 0810384 : 2\*60 gélules
- 0810398 : 3\*60 gélules

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 juillet 2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 18 juin 2020

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

11/2024 / 12/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:  
<http://notices.fagg-afmps.be>