

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SYMBICORT RAPIHALER 100/3 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Suspension blanche dans une cartouche en aluminium placée dans un boîtier rouge avec un capuchon gris.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Asthme

Symbicort est indiqué chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus) en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β_2 mimétique de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2 mimétique de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement par β_2 mimétique de longue durée d'action par voie inhalée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie d'administration : voie inhalée.

Asthme

Symbicort ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatic. La posologie est individuelle. Le dosage de Symbicort sera prescrit en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement de fond, si les dosages disponibles de l'association fixe de Symbicort ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, ?2 mimétique et/ou corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage de Symbicort prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration de Symbicort :

A-Symbicort utilisé en traitement continu de fond : Symbicort est utilisé comme traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

B-Symbicort utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme : Symbicort est utilisé à la fois en traitement continu de fond, et en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager.

A-SYMBICORT RAPIHALER utilisé en traitement continu de fond

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : 2-4 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 8 inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 2-4 inhalations deux fois par jour.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action en combinaison avec un corticoïde inhalé pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs d'action rapide est le signe d'une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

Enfants de moins de 12 ans : En raison de données limitées, Symbicort Rapihaler n'est pas recommandé chez les enfants.

B-SYMBICORT RAPIHALER utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme

Les patients prennent quotidiennement Symbicort en traitement continu de fond et utilisent aussi Symbicort en cas de besoin en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager. Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence Symbicort à leur disposition en traitement de secours.

Pour les patients prenant Symbicort pour soulager les symptômes, l'utilisation préventive de Symbicort pour les bronchoconstrictions induites par allergène ou lors d'un effort devrait faire l'objet d'une discussion entre le médecin et le patient ; les recommandations d'utilisation doivent prendre en compte la fréquence des besoins. En cas d'utilisation fréquente de bronchodilatateurs sans qu'il soit nécessaire d'augmenter la dose de corticostéroïdes inhalés, une autre alternative thérapeutique pour soulager les symptômes doit être utilisée.

L'utilisation de Symbicort en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :

- ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux β_2 mimétiques de courte durée d'action inhalés,
- ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses élevées de Symbicort pour soulager les symptômes d'asthme.

Posologie préconisée :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : La dose recommandée en traitement continu de fond est de 4 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (2 inhalations matin et soir), ou en une prise (4 inhalations le matin ou le soir). Chez certains patients, une dose quotidienne de fond de 4 inhalations deux fois par jour peut être nécessaire. En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront 2 inhalations supplémentaires de Symbicort. Si les symptômes persistent après quelques minutes, les 2 inhalations seront renouvelées. Ne pas prendre plus de 12 inhalations en une seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 16 inhalations n'est généralement pas nécessaire ; toutefois, une dose totale allant jusqu'à 24 inhalations par jour pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 16 inhalations par jour de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

Enfants de moins de 12 ans : Symbicort n'est pas recommandé chez les enfants.

Informations générales

Populations à risque :

Il n'y a pas de recommandations posologiques particulières chez les sujets âgés. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Symbicort chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

Mode d'administration

Instructions pour une utilisation correcte de Symbicort

Lors de l'activation de Symbicort, un volume de la suspension est éjecté de la cartouche à une vitesse élevée. Lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal et active en même temps l'inhalateur, la substance va suivre l'air inspiré dans les voies aériennes.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation (par exemple **AeroChamber Plus Flow Vu ou AeroChamber Plus**) avec Symbicort Rapihaler est généralement recommandée, particulièrement pour les patients qui ont ou sont susceptibles d'avoir des difficultés à coordonner l'activation du dispositif d'inhalation avec l'inspiration (voir rubrique 5.2).

Note : Il est important que les patients reçoivent les instructions appropriées pour l'utilisation et l'entretien de leur inhalateur et de leur chambre d'inhalation et que leur technique d'inhalation soit adaptée pour assurer un dépôt pulmonaire optimal. Il convient de recommander au patient :

- De lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur.
- Si une chambre d'inhalation doit être utilisée, de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information qui est jointe à chaque chambre d'inhalation.
- De ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessicant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé.
- De bien agiter l'inhalateur pendant au moins 5 secondes avant chaque utilisation pour mélanger correctement son contenu.
- D'amorcer l'inhalateur en l'actionnant 2 fois dans l'air ambiant lors de sa première utilisation ou lorsqu'il n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine ou encore s'il est tombé.
- De retirer le capuchon de l'embout buccal avant chaque inhalation.
- De tenir l'inhalateur en position verticale lors de l'inhalation.
- De placer l'embout buccal dans la bouche, puis tout en inspirant lentement et profondément, d'appuyer fermement sur le dispositif pour libérer le médicament. Le patient devra continuer d'inspirer et maintenir l'inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible. Le fait d'inspirer tout en appuyant en même temps sur le dispositif pour le déclencher permet l'inhalation de la substance active.
- D'agiter de nouveau l'inhalateur avant de répéter l'opération.
- De remplacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation.
- De se rincer la bouche à l'eau après les inhalations du traitement continu de fond, afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée. En cas d'apparition de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après chacune des inhalations supplémentaires réalisées « à la demande ».
- De nettoyer régulièrement l'embout buccal de l'inhalateur, au moins une fois par semaine avec un tissu propre et sec.
- De ne jamais mettre l'inhalateur dans l'eau.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conseils d'administration

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

(voir rubrique 4.2).

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours, c'est-à-dire : soit Symbicort (pour les patients utilisant Symbicort à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme), soit un bronchodilatateur d'action rapide séparé (pour les patients utilisant Symbicort uniquement en traitement de fond).

Il convient de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par Symbicort selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée (voir rubrique 4.8), il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque prise du médicament administré en traitement continu de fond. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations réalisées « à la demande ».

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement, le traitement ne devant pas être arrêté brutalement. L'arrêt complet du traitement par corticostéroïdes inhalés ne devrait pas être envisagé à moins qu'il ne soit temporaire pour confirmer le diagnostic d'asthme.

Détérioration de la maladie

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Symbicort. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Symbicort, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant malgré le traitement par Symbicort ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées, la thérapeutique devra être réévaluée (voir rubrique 4.2). Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de secours est le signe d'une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

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

Remplacement d'une corticothérapie orale

En cas de suspicion d'altération des fonctions surrénaliennes induite par une corticothérapie préalable par voie générale, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d'un traitement par Symbicort.

L'administration de budésonide par voie inhalée permet généralement la diminution du recours aux corticoïdes oraux, cependant, lors du sevrage de la corticothérapie orale, les patients peuvent rester à risque de réponse surrénalienne altérée pendant une durée très prolongée. Le retour à la normale de la fonction cortico-surrénalienne peut parfois être très long après l'arrêt de la corticothérapie orale. Les patients cortico-dépendants par voie orale mis sous budésonide inhalé peuvent être à risque d'altération de la fonction cortico-surrénalienne pendant une durée très prolongée. Dans ce cas, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être surveillée régulièrement.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par Symbicort, l'action systémique du corticoïde est généralement diminuée, ce qui peut se traduire par l'apparition de symptômes allergiques ou rhumatologiques tels que rhinite, eczéma et douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique devra être instauré dans ces situations. Un effet insuffisant du

glucocorticoïde doit être suspecté si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalées, nausées et vomissements. Dans ces situations, une augmentation temporaire des doses de glucocorticoïdes oraux peut parfois être nécessaire.

Interactions avec d'autres médicaments

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre leur administration et celle de Symbicort devra être le plus long possible. L'utilisation de Symbicort à la fois pour le traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme n'est pas recommandée chez les patients traités par des médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Précautions avec certaines pathologies

Symbicort doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires graves, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

Une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée après administration de doses élevées de ?2 mimétiques. L'administration concomitante de ?2 mimétiques avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet, comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable avec recours variable aux bronchodilatateurs à la demande, en cas d'asthme aigu grave du fait de l'hypoxémie qui majore le risque vital, et dans toutes autres situations susceptibles d'augmenter le risque d'hypokaliémie. Il est recommandé de surveiller la kaliémie dans tous ces cas.

Comme avec tous les ?2 mimétiques, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

L'intérêt de la corticothérapie inhalée et la dose administrée devront être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, et d'infection fongique ou virale des voies aériennes.

Effets systémiques

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 4.8).

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose

nominale) de budésonide par voie inhalée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de Symbicort à des doses plus élevées.

Une perturbation visuelle peut être signalée lors d'une utilisation systémique et topique de corticoïdes. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles visuels, il doit être dirigé vers un ophtalmologiste afin d'évaluer les causes possibles, ce qui peut inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportés après utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

Fonction surrénalienne

La corticothérapie orale de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être arrêtés brusquement.

Un traitement prolongé par corticoïdes inhalés à doses élevées, notamment à des doses supérieures à celles recommandées, peut également entraîner une insuffisance surrénalienne cliniquement significative. Une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut s'avérer nécessaire dans les situations de stress telles qu'une infection sévère ou une intervention chirurgicale. La réduction rapide de la dose de corticoïdes peut induire une insuffisance surrénalienne aiguë. Les symptômes et les signes d'une insuffisance surrénalienne aiguë sont parfois peu spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, troubles de la conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation immédiate des sifflements bronchiques et de la dyspnée après la prise. Le traitement par Symbicort doit être arrêté immédiatement et après examen clinique du patient, il conviendra d'envisager les alternatives thérapeutiques si nécessaire. Le bronchospasme paradoxal cède avec un bronchodilatateur inhalé d'action rapide qui devra être administré immédiatement. (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant des corticoïdes inhalés à long terme. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire, si possible, la dose du corticoïde inhalé à la dose minimale efficace permettant le maintien du contrôle de l'asthme. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être soigneusement évalués. L'avis d'un spécialiste pneumopédiatre peut être requis.

Des données limitées issues d'études cliniques à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte prédite. Toutefois, il a été observé un léger ralentissement initial mais transitoire de la croissance (environ 1 cm), généralement pendant la première année de traitement.

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

Interactions pharmacocinétiques

Une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, téliclithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (voir rubrique

4.4). L'utilisation de Symbicort à la fois pour le traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme n'est pas recommandée chez les patients traités par des médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été en moyenne 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient en moyenne que 3 fois plus importantes, traduisant une diminution de l'interaction pharmacocinétique lorsque les produits sont administrés à distance. Concernant cette interaction, des données limitées avec le budésonide administré par voie inhalée à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4) en cas d'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (dose unique de 1000 µg).

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou inhiber les effets du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, les bêta-bloquants (même en collyres) doivent être évités au cours du traitement par Symbicort.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procainamide, de phénothiazines, d'antihistaminiques (terfénadine) et d'antidépresseurs tricycliques peut favoriser l'allongement de l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque aux β_2 mimétiques.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou de produits ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser les poussées hypertensives.

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant des anesthésiques volatils halogénés.

L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques ou d'anticholinergiques peut potentialiser les effets bronchodilatateurs.

L'existence d'une hypokaliémie augmente le risque d'arythmie chez les patients recevant un traitement par des digitaliques.

L'hypokaliémie peut résulter d'un traitement par β_2 mimétique et peut être potentialisée par un traitement concomitant avec des dérivés xanthiques, des corticoïdes et des diurétiques (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction du budésonide ou du formotérol avec les autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée clinique disponible concernant l'utilisation de Symbicort ou de l'association de formotérol et budésonide lors de la grossesse. Au cours d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, aucun effet additionnel lié à l'association n'a été observé.

Il n'y a pas de données fiables concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Au cours des études de reproduction chez l'animal, le formotérol a entraîné des effets indésirables lors d'expositions systémiques très élevées (voir rubrique 5.3).

Les données disponibles pour environ 2 000 grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Toutefois ces observations ne sont pas extrapolables à la femme enceinte aux doses recommandées.

Chez l'animal, l'administration de glucocorticoïdes à doses élevées mais inférieures aux doses tératogènes pendant la période prénatale a entraîné un risque accru de retard de croissance intra-utérin et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, ainsi que des altérations permanentes de la densité en récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement.

Symbicort ne sera utilisé chez la femme enceinte que si nécessaire. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace permettant le contrôle des symptômes d'asthme.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité. En clinique humaine, aucune donnée n'est disponible sur le passage du formotérol dans le lait maternel. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été retrouvées dans le lait. En conséquence, l'utilisation de Symbicort au cours de l'allaitement ne sera envisagée que si nécessaire.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une tendance à la diminution de la fertilité chez les rats mâles lors d'une forte exposition systémique (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Symbicort contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés pour chacun des principes actifs. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des effets indésirables suite à l'administration concomitante des deux principes actifs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l'effet β_2 mimétique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont le plus souvent d'intensité légère et disparaissent généralement au bout de quelques jours de traitement.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $1/1\,000$) et très rare ($1/10\,000$).

Tableau 1

<u>SOC</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
------------	------------------	--------------------------

Infections et infestations	Fréquent	Candidoses oropharyngées
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée, telle que : exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble (voir rubrique 4.4)
	Très rare	Cataracte et glaucome
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arrhythmies cardiaques, telles que : fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Variation de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, dysphonie incluant la raucité de la voix

Rare	Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Crampes musculaires

La survenue de candidoses oropharyngées est liée à un dépôt du médicament sur les muqueuses. Afin de réduire leur risque d'apparition, il est recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque dose du traitement de fond. En général, la candidose oropharyngée peut être traitée par un antifongique local sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par corticoïde inhalé. Si une candidose oropharyngée survient, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations prises en cas de besoin pour soulager les symptômes de l'asthme.

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas (chez moins de 1 personne sur 10 000), se manifestant par une augmentation immédiate des sifflements bronchiques et de la dyspnée après la prise. Le bronchospasme paradoxal cède avec un bronchodilatateur inhalé d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Symbicort doit être arrêté immédiatement et après examen clinique du patient, il conviendra d'envisager les alternatives thérapeutiques si nécessaire (voir rubrique 4.4).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles incluent : syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une susceptibilité accrue aux infections et une diminution de la capacité à s'adapter aux situations de stress peuvent également être observées. Ces effets sont probablement dépendants de la dose, de la durée d'exposition, d'un traitement concomitant ou antérieur par corticoïdes et varient en fonction de la sensibilité individuelle.

Le traitement par β_2 mimétique peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant des corticoïdes inhalés à long terme (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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en formotérol sont ceux d'une exacerbation des effets β_2 mimétiques : tremblements, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés de cas isolés sont tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés. L'administration de 90 microgrammes sur 3 heures chez des patients ayant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné de conséquences cliniques en termes de sécurité.

Un surdosage aigu en budésonide, même à dose très élevée, ne constitue pas une urgence vitale. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées entraîne le risque d'apparition d'effets glucocorticoïdes systémiques, tels qu'hypercorticisme et freination surrénalienne.

Si le traitement par Symbicort doit être interrompu en raison d'un surdosage du composant formotérol, le remplacement par un traitement corticoïde inhalé approprié doit être envisagé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES : ADRÉNERGIQUES POUR INHALATION, code ATC : R03AK07.

Mécanisme d'action et Effets pharmacodynamiques

Symbicort contient 2 principes actifs de mécanismes d'action différents (formotérol et budésonide) exerçant un effet additif sur la diminution des exacerbations d'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent à l'association d'être utilisée dans l'asthme soit, à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, soit seulement pour le traitement continu de fond.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticoïde, qui, lorsqu'il est inhalé, exerce un effet anti-inflammatoire dose-dépendant au niveau des voies aériennes, entraînant une diminution des symptômes et des exacerbations d'asthme. Le budésonide par voie inhalée a moins d'effets indésirables sévères que les corticoïdes administrés par voie générale. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire exercé par les glucocorticoïdes n'est pas connu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β_2 adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et se produit dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet après administration d'une dose unique est d'au moins 12 heures.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique de Symbicort Rapihaler 100 µg/3 µg est démontrée selon une stratégie de bridging où les données in vitro permettent de démontrer la similarité avec Symbicort Rapihaler 200 /6 µg (suspension pour inhalation) et où les données pharmacocinétiques sont utilisées pour comparer le Symbicort Rapihaler (suspension pour inhalation) au Symbicort Turbuhaler (poudre pour inhalation), démontrant ainsi la quantité de principe actif délivrée dans la circulation systémique est comparable (voir rubrique 5.2).

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

Efficacité clinique de l'association budésonide/formotérol en traitement continu de fond

Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire, et une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par budésonide. Dans deux études de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol (Turbuhaler) sur la fonction respiratoire était comparable à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol, administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un β₂ mimétique de courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.

Deux études cliniques portant sur 1 107 asthmatiques adultes et adolescents ont démontré l'efficacité supérieure de Symbicort (100/6 et 200/6 µg par inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé) par rapport à chacun de ses composants individuels en termes d'amélioration de la fonction respiratoire (VEMS pré-dose et VEMS à 12 heures). Les jours sans symptômes, la qualité de vie et les événements asthmatiques prédéfinis ont été significativement améliorés avec Symbicort *versus* budésonide et formotérol.

La sécurité et l'efficacité à long terme de Symbicort (100/6 et 200/6 µg par inhalation, suspension pour inhalation en flacon pressurisé) *versus* le budésonide (100 et 200 µg par inhalation) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de sécurité et d'efficacité de 26 semaines portant sur 11 963 adultes et adolescents asthmatiques. Le *hazard ratio* comparant le risque d'événements graves liés à l'asthme entre Symbicort et le budésonide, évalué par le critère composite « décès, intubations et hospitalisations en lien avec l'asthme », était de 1,07 (IC 95 % : 0,70 à 1,70). La non-infériorité statistique a été démontrée sur la base de la limite supérieure de l'IC 95 % pour le *hazard ratio* 2. Symbicort était statistiquement supérieur au budésonide d'après le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme sévère et les mesures du contrôle des symptômes.

Efficacité clinique de l'association budésonide/formotérol utilisé à la fois en traitement continu de fond et en cas de besoin pour soulager les symptômes aigus d'asthme

Un total de 12 076 patients asthmatiques a été inclus dans 5 études cliniques d'efficacité et de sécurité, en double aveugle, pendant 6 ou 12 mois (4 447 ont été randomisés et ont reçu l'association budésonide/formotérol [Turbuhaler] en traitement de fond et de la crise). Pour être inclus, les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés. Comparativement aux autres traitements, dans les 5 études, l'association budésonide/formotérol (Turbuhaler), administrée en traitement de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, a significativement réduit le nombre d'exacerbations sévères d'un point de vue statistique et clinique.

Les traitements comparateurs étaient entre autres : budésonide/formotérol (Turbuhaler) en traitement de fond à une dose plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours (étude 735) et budésonide/formotérol (Turbuhaler) en traitement de fond à la même dose, avec le formotérol ou la terbutaline comme traitements de secours (étude 734) (Tableau 2). Dans l'étude 735, la fonction respiratoire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du traitement de la

crise étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et la consommation de médicaments de « secours » étaient réduits et la fonction respiratoire améliorée par rapport aux deux traitements de comparaison. Sur les 5 études regroupées, les patients recevant budésonide/formotérol (Turbuhaler) à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes n'ont pas consommé de médicaments de secours sur en moyenne 57 % des jours de traitement. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au cours du temps.

Tableau 2 Récapitulatif des exacerbations sévères au cours des études cliniques

N° d'étude Durée	Groupes de traitement	n	Exacerbations sévères ^a	
			Nombre d'exacerbations	Exacerbations par patient-année
Étude 735 6 mois	Budésonide/formotérol 200/6 µg 2x/j + à la demande	1 103	125	0,23^b
	Budésonide/formotérol 420/12 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2 x 25/125 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 119	208	0,38
Étude 734 12 mois	Budésonide/formotérol 200/6 µg 2x/j + à la demande	1 107	194	0,19^b
	Budésonide/formotérol 200/6 µg 2x/j + formotérol 6 µg à la demande	1 137	296	0,29
	Budésonide/formotérol 200/6 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 138	377	0,37

a Définies comme hospitalisation/recours aux services d'urgences ou traitement par corticoïdes oraux

b La réduction du taux d'exacerbations est statistiquement significative (p 0,01) pour les deux comparaisons

Une efficacité et une sécurité comparables chez les adolescents et les adultes ont été démontrées dans 6 études en double aveugle, comprenant les 5 études mentionnées ci-dessus et une étude supplémentaire utilisant une dose de traitement de fond plus élevée de 200/6 microgrammes, en deux inhalations deux fois par jour. Ces évaluations sont basées sur un total de 14 385 patients asthmatiques, dont 1 847 étaient des adolescents. Le nombre de patients adolescents prenant plus de 8 inhalations de budésonide/formotérol sur au moins un jour dans le cadre d'un traitement de fond et pour soulager les symptômes était limité, et un tel usage était rare.

Dans 2 autres études réalisées chez des patients présentant une crise d'asthme aiguë, l'association budésonide/formotérol (Turbuhaler) a montré un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, similaire au salbutamol et au formotérol.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans une étude en dose unique, 8 inhalations de Symbicort Rapihaler (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 200/6 microgrammes (soit une dose totale de 1280/36 microgrammes) ont été administrées à des volontaires sains. Le budésonide et le formotérol ont été rapidement absorbés, les concentrations plasmatiques maximales ayant été atteintes respectivement 15 et 6 minutes après l'inhalation. Symbicort Rapihaler (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) a délivré une quantité de principe actif dans la circulation

systémique comparable à celle délivrée par Symbicort Turbuhaler (soit une dose totale de 1280/36 microgrammes). L'aire sous la courbe (ASC) du budésonide après administration de Symbicort (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) correspondait à 90 % de celle du comparateur Turbuhaler. L'ASC du formotérol après administration de Symbicort Rapihaller (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) correspondait à 116 % de celle du comparateur Turbuhaler.

L'exposition systémique au budésonide et au formotérol de Symbicort Rapihaller (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 200/6 microgrammes, avec et sans la chambre d'inhalation **AeroChamber Plus Flow Vu**, a été évaluée dans une étude menée chez des volontaires sains.

L'exposition systémique totale à Symbicort Rapihaller (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) 200/6 microgrammes administré à l'aide de la chambre d'inhalation **AeroChamber Plus Flow Vu** était augmentée comparée à une administration sans chambre d'inhalation, avec une ASC moyenne de 68 % et 77 % plus élevée pour le budésonide et le formotérol, respectivement. Cependant, les augmentations d'exposition les plus importantes avec la chambre d'inhalation ont été observées chez des sujets montrant une exposition faible sans chambre d'inhalation (due le plus probablement à une mauvaise technique d'inhalation).

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

Distribution et Biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 L/kg pour le formotérol et 3 L/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, qui sont essentiellement retrouvés sous forme de conjugués inactivés). Le budésonide subit une métabolisation importante (environ 90 %) en composés d'action glucocorticoïde réduite par effet de premier passage hépatique. L'activité glucocorticoïde des métabolites les plus importants, 6 bêta- hydroxy-budésonide et 16 alpha-hydroxy-prednisolone, est de moins de 1 % de celle du budésonide. Il n'y a pas d'éléments en faveur d'interactions métaboliques ou de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

Le formotérol est essentiellement métabolisé par voie hépatique avant élimination urinaire. Après inhalation, 8 à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La clairance plasmatique du formotérol est élevée (environ 1,4 L/min) et sa demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines tels quels ou sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée dans les urines. La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 L/min) et sa demi-vie d'élimination après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol et du budésonide ne sont pas établis chez les patients insuffisants rénaux. Les expositions systémiques au budésonide et au formotérol peuvent être augmentées en cas d'hépatopathie.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique au budésonide et au formotérol est corrélée de façon linéaire à la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, la toxicité du budésonide et du formotérol, administrés séparément ou en association, est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique.

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal, avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées. Les études de reproduction menées avec le formotérol chez l'animal ont mis en évidence une tendance à la réduction de la fertilité du rat mâle lorsque l'exposition systémique était élevée. Des défauts d'implantation, une diminution du taux de survie post-natale précoce ainsi qu'une diminution du poids de naissance ont également été observées lorsque les expositions systémiques étaient très supérieures à celles observées en clinique. Ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Apaflurane (HFA 227)

Povidone

Macrogol

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour de meilleurs résultats, ce médicament doit être conservé à température ambiante avant son utilisation. Ne pas réfrigérer ni congeler. Protéger du gel et de la lumière directe du soleil.

Remettre en place le capuchon de l'embout buccal fermement après utilisation.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est contenue dans une cartouche recouverte intérieurement d'aluminium et dotée d'une valve doseuse et d'un indicateur de doses. La cartouche est placée dans un boîtier en plastique rouge muni d'un embout buccal en plastique blanc recouvert d'un capuchon en plastique gris. Après le premier amorçage, chaque inhalateur délivre 60 ou 120 inhalations (bouffées) de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 100/3 microgrammes. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un sachet en aluminium laminé contenant un agent dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM

31 PLACE DES COROLLES

92400 COURBEVOIE

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

- 34009 302 093 9 4 : 1 flacon pressurisé (aluminium) de 60 doses avec valve doseuse avec embout buccal.
- 34009 302 094 0 0 : 1 flacon pressurisé (aluminium) de 120 doses avec valve doseuse avec embout buccal.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I