

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose nominale contient :

Budésonide .....100,00 microgrammes par inhalation

Fumarate de formotérol dihydraté .....6,00 microgrammes par inhalation

Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal contient :

Budésonide ..... 80,00 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté.....4,50 microgrammes

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 810 microgrammes par dose délivrée.

Pour la liste complète des excipients voir la rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur  $\beta_2$  mimétique de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur  $\beta_2$  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 continu par  $\beta_2$  mimétique de longue durée d'action par voie inhalée.

**Note** : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée

###### **Posologie**

SYMBICORT TURBUHALER ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.

La posologie est individuelle. Le dosage de SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient,  $\beta_2$  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 TURBUHALER prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale

recommandée, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration de SYMBICORT TURBUHALER :

**A. SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes /6 microgrammes par dose utilisé en traitement continu de fond :**

SYMBICORT TURBUHALER est utilisé comme traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

**B. SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes /6 microgrammes par dose utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :**

SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER 100 microgrammes /6 microgrammes par dose 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) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 4 inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : 2 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 longue durée d'action en combinaison avec un corticoïde inhalé pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateur à 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 6 ans : en raison de données limitées, SYMBICORT TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

**B. SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes /6 microgrammes par dose 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 TURBUHALER en traitement continu de fond et utilisent aussi SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 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  $\beta_2$  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 journalières élevées de SYMBICORT TURBUHALER pour soulager leurs symptômes d'asthme.

**Posologie préconisée :**

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

La dose recommandée en traitement continu de fond est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation matin et soir), ou en une prise (2 inhalations le matin ou le soir). En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront 1 inhalation supplémentaire de SYMBICORT TURBUHALER. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire ; toutefois, une dose totale allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de

fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

Enfants de moins de 12 ans :

Chez les enfants, il n'est pas recommandé d'utiliser SYMBICORT TURBUHALER selon la modalité thérapeutique décrite ci-dessus au paragraphe B : utilisation de SYMBICORT TURBUHALER à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme.

**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 TURBUHALER 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 chez les insuffisants hépatiques sévères, est présagée.

**Mode d'administration**

**Mode d'emploi de l'inhalateur de SYMBICORT TURBUHALER :**

Le fonctionnement du dispositif est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans le récipient est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Il convient de recommander au patient :

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur de SYMBICORT TURBUHALER,
- d'inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes,
- de ne jamais souffler dans l'embout buccal,
- de bien refermer le capuchon de l'inhalateur de SYMBICORT TURBUHALER 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 oro-pharyngée. En cas d'apparition de candidose oro-pharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après chacune des inhalations supplémentaires réalisées « à la demande ».

Il convient d'informer le patient sur le fait que la quantité de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible, l'administration ou le goût du médicament ne sont le plus souvent pas perçus.

**4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (le lactose peut contenir des protéines de lait en faible quantité).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement, le traitement ne devant pas être arrêté brutalement. Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par SYMBICORT TURBUHALER ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de SYMBICORT TURBUHALER, la thérapeutique devra être réévaluée (voir rubrique 4.2).

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.

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 TURBUHALER (pour les patients asthmatiques utilisant SYMBICORT TURBUHALER à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme), soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour tous les patients utilisant SYMBICORT TURBUHALER uniquement en traitement de fond).

Il conviendra de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par SYMBICORT TURBUHALER selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER en traitement préventif, par exemple avant un effort, n'a pas été étudiée.

La prise de SYMBICORT TURBUHALER « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un médicament contenant un bronchodilatateur d'action rapide seul.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

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

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

Comme avec d'autres produits inhalés, une augmentation immédiate du sifflement bronchique et de la dyspnée après inhalation de la poudre témoigne d'un bronchospasme paradoxal. Le bronchospasme paradoxal cède avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par SYMBICORT TURBUHALER, à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.8).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. 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, nervosité, anxiété, dépression ou agression (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 4.8).

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) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de SYMBICORT TURBUHALER à des doses plus élevées.

En cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes liée à une corticothérapie préalable par voie générale, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d'un traitement par SYMBICORT TURBUHALER.

L'administration de budésonide par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance cortico-surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Le retour à la normale de la fonction cortico-surrénalienne peut parfois être très long après l'arrêt de la corticothérapie orale. Chez les patients initialement cortico-dépendants tout particulièrement, le risque d'insuffisance cortico-surrénalienne peut perdurer pendant une longue période après le remplacement de la corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, ce qui peut nécessiter un contrôle de la fonction hypothalamo-hypophysaire cortico-surrénalienne prolongé.

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 adaptée peut s'avérer nécessaire dans les situations susceptibles de déclencher un stress telles qu'une infection sévère ou une intervention chirurgicale. La réduction trop rapide de la dose de corticoïdes peut induire une insuffisance surrénale aiguë. Les symptômes et les signes d'une insuffisance surrénale aiguë sont parfois peu spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, épilepsie, hypotension et hypoglycémie.

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

Lors du remplacement de la corticothérapie orale par SYMBICORT TURBUHALER, l'effet corticoïde systémique est diminué ce qui peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques et/ou arthritiques tels que rhinite, eczéma et/ou douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique devra être instauré dans ces situations. Une insuffisance glucocorticostéroïde doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Dans ces situations, une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut parfois être nécessaire.

Afin de prévenir le risque de candidose oro-pharyngée (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 oro-pharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations réalisées « à la demande ».

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 TURBUHALER devra être le plus long possible. L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 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 les médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4. SYMBICORT TURBUHALER 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, telle que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

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

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

Une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée après administration de doses élevées de  $\beta_2$  mimétiques.

L'administration concomitante de  $\beta_2$  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  $\beta_2$  mimétiques, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

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, le patient doit être dirigé vers un ophtalmologiste afin d'évaluer les causes possibles, ce qui peut inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares et des maladies telles que la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportés après utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

SYMBICORT TURBUHALER contient du lactose (<1 mg/dose). En général, les faibles quantités administrées n'ont pas de conséquence chez les personnes intolérantes au lactose. Cet excipient peut néanmoins contenir des protéines de lait en faible quantité pouvant être à l'origine de réactions allergiques.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

### **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 sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. 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 TURBUHALER 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 les médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 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 augmentées que d'un facteur 3, traduisant une diminution de l'interaction pharmacocinétique lorsque les produits sont administrés à distance.

Concernant cette interaction, des données limitées avec le budésonide administrés 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 (une 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 TURBUHALER.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procainamide, de phénothiazines, d'antihistaminiques (terfénaire), 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 β2 mimétiques.

L'administration concomitante d'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 bêta-2 agoniste et peut être potentialisée par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, 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 TURBUHALER ou de l'association de formotérol et de budésonide lors de la grossesse. Au cours d'un essai sur le

développement embryo-fœtal chez le rat, il n'a pas été mis en évidence d'effet spécifique lié à l'association.

Il n'y a pas de donnée fiable concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Au cours des études animales, le formotérol a entraîné des effets indésirables lors d'exposition systémique très élevée (voir rubrique 5.3).

Les données disponibles pour environ deux mille 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 thérapeutiques.

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-utérine, et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, une diminution prolongée de la densité en glucorécepteurs, une altération de la recapture des neuromédiateurs et des modifications du comportement.

SYMBICORT TURBUHALER 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, à 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 TURBUHALER 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 TURBUHALER n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

SYMBICORT TURBUHALER contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés pour chacun des principes actifs. Aucun effet indésirable inattendu n'est apparu lors de l'administration concomitante des deux principes actifs. Les événements les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l'effet  $\beta_2$  mimétique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont le plus souvent transitoires et régressent lors de la poursuite du traitement.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents ( $\geq 1/10$ ),

fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ) et très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe-organe	Fréquence	Effet indésirable
<b>Troubles cardiaques</b>	<i>Fréquent</i>	Palpitations
	<i>Peu fréquent</i>	Tachycardie
	<i>Rare</i>	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	<i>Très rare</i>	Angor, allongement de l'intervalle QTc
<b>Troubles endocriniens</b>	<i>Très rare</i>	Signes ou symptômes d'effets glucocorticoïdes systémiques tels que : syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
<b>Troubles oculaires</b>	<i>Très rare</i>	Cataracte et glaucome
	<i>Peu fréquent</i>	Vision trouble (voir section 4.4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<i>Peu fréquent</i>	Nausées
<b>Troubles du système immunitaire</b>	<i>Rare</i>	Réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée, telle que : exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
<b>Infections et infestations</b>	<i>Fréquent</i>	Candidose oro-pharyngée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<i>Rare</i>	Hypokaliémie
	<i>Très rare</i>	Hyperglycémie
<b>Troubles musculo-squelettiques systémiques</b>	<i>Peu fréquent</i>	Crampes musculaires
<b>Troubles du système nerveux</b>	<i>Fréquent</i>	Céphalées, tremblements
	<i>Peu fréquent</i>	Etourdissements
	<i>Très rare</i>	Dysgueusie
<b>Troubles psychiatriques</b>	<i>Peu fréquent</i>	Agression, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	<i>Très rare</i>	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)

<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<i>Fréquent</i>	Irritation légère de la gorge, toux, rauçité de la voix
	<i>Rare</i>	Bronchospasme
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<i>Peu fréquent</i>	Ecchymoses
<b>Troubles vasculaires</b>	<i>Très rare</i>	Modification de la pression artérielle

La survenue de candidoses oropharyngées est liée à un dépôt du médicament sur les muqueuses. Afin de réduire leur risque d'apparition, il sera 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 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 du sifflement bronchique et de la dyspnée à la suite de l'inhalation de la poudre. Le bronchospasme paradoxal cède avec la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide, administré immédiatement. Le traitement par SYMBICORT TURBUHALER 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 corticostéroïdes et varient en fonction de la sensibilité individuelle.

Le traitement par  $\beta_2$  mimétique peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, glycérol et 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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Les symptômes d'un surdosage en formotérol sont ceux d'une exacerbation des effets  $\beta_2$  mimétique : 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 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 que hypercorticisme et freination surrénalienne. Si le traitement par SYMBICORT TURBUHALER 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 : ADRENERGIQUES ET AUTRES MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES**

**Code ATC : R03AK07**

**(R : système respiratoire)**

#### **Mécanismes d'action et propriétés pharmacodynamiques**

SYMBICORT TURBUHALER contient 2 principes actifs de mécanisme 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, résultant en 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  $\beta_2$  adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une broncho-constriction 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 persiste pendant au moins 12 heures.

#### **Efficacité et sécurité cliniques**

##### **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 SYMBICORT 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  $\beta_2$  mimétique 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 pédiatriques de 12 semaines ont été conduites ; 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont reçu un traitement continu de fond par SYMBICORT TURBUHALER (2 inhalations de SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par dose deux fois par jour) et en cas de besoin, par un  $\beta_2$  mimétique courte durée d'action. Dans les deux études, la fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré en comparaison à un traitement par PULMICORT TURBUHALER à doses équivalentes.

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

Un total de 12076 patients asthmatiques a été inclus dans 5 études cliniques d'efficacité et de tolérance, en double-aveugle, pendant 6 à 12 mois (4447 ont été randomisés et ont reçu l'association budésonide/formotérol 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, 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 en traitement de fond à une dose plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours (étude 735) et budésonide/formotérol à la même dose, avec formotérol ou terbutaline comme traitement de secours (étude 734) (voir tableau 1).

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, la fonction respiratoire améliorée, pour le schéma budésonide/formotérol utilisé à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, par rapport aux deux traitements de comparaison. Sur les 5 études regroupées, les patients recevant budésonide/formotérol 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 % du temps de traitement. Il n'y a eu aucun signe de développement de tachyphylaxie au cours du temps.

**Tableau I –Récapitulatif des exacerbations sévères au cours des études cliniques**

N° d'étude, Durée	Traitements	N	Exacerbations sévères <sup>a</sup>	
			Nombre d'exacerbations	Exacerbations par patient - année
<b>Etude 735</b> <b>6 mois</b>	budésonide/formotérol 200/6 µg deux fois par jour + budésonide/formotérol 200/6 µg à la demande	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	budésonide/formotérol 400/12 µg deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg à la demande	1099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2 x 25/125 µg deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg à la demande	1119	208	0,38
<b>Etude 734</b> <b>12 mois</b>	budésonide/formotérol 200/6 µg deux fois par jour + budésonide/formotérol 200/6 µg à la demande	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	budésonide/formotérol 200/6 µg deux fois par jour + formotérol 6 µg à la demande	1137	296	0,29
	budésonide/formotérol 200/6 µg deux fois par jour + terbutaline 0,4 mg à la demande	1138	377	0,37

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

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

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

Une efficacité et une sécurité comparables chez les adolescents et les adultes a 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, deux inhalations deux fois par jour. Ces évaluations sont basées sur un total de 14385 patients asthmatiques dont 1847 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.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La bioéquivalence entre l'association fixe de budésonide et formotérol et les principes actifs administrés isolément par le même dispositif a été établie en termes d'exposition systémique. Néanmoins, la diminution du cortisol plasmatique a été légèrement plus importante avec l'association fixe qu'avec chacun des produits isolément. Cette observation n'est pas considérée comme prédictive d'une différence en termes de tolérance clinique. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol.

Au cours des essais, les paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration séparée de budésonide, et de formotérol ou des deux principes actifs associés dans l'association fixe, étaient comparables. Pour le budésonide, l'aire sous la courbe était légèrement supérieure, l'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale plus élevée après l'administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après l'administration de l'association fixe.

Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue 30 minutes après inhalation. La déposition pulmonaire du budésonide après inhalation par le dispositif inhalateur se situe en moyenne entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49% de la dose délivrée.

La déposition pulmonaire mesurée chez des enfants de 6 à 16 ans est superposable à celle observée chez les adultes pour des doses administrées du même ordre, le passage systémique en résultant n'a pas été déterminé.

Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 minutes après l'inhalation. La déposition pulmonaire du formotérol après inhalation avec le dispositif inhalateur se situe en moyenne entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

### **Distribution et biotransformation**

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 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 métabolisé par conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et de métabolites déformylés, qui sont essentiellement retrouvés sous forme de conjugués inactifs). Le budésonide subit une métabolisation importante (environ 90 %) en composé 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'élément 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 tardive est en moyenne de 17 heures.

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

Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol ne sont pas établis chez les enfants.

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'insuffisance hépatique.

### **Linéarité/non linéarité**

Une 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 observés lorsque les expositions systémiques étaient très supérieures

à celles observées en clinique humaine. Ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de stockage.

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

SYMBICORT TURBUHALER se présente sous la forme d'un inhalateur de poudre, multidose, à prise déclenchée par l'inspiration. L'inhalateur est blanc, avec une molette rotative rouge. Il est composé de différents matériaux plastiques (PP, PC, PEHD, PEBD, PETBD, PBT). Chaque conditionnement secondaire contient 1, 2, 3, 10 ou 18 inhalateurs de 60 ou 120 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles sur le marché.

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

Pas d'exigences particulières.

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

### **ASTRAZENECA**

TOUR CARPE DIEM

31 PLACE DES COROLLES

92400 COURBEVOIE

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

- 356 581-4 ou 34009 356 581 4 2 : 60 doses en dispositif inhalateur (plastique) avec embout buccal.
- 356 582-0 ou 34009 356 582 0 3 : 120 doses en dispositif inhalateur (plastique) avec embout buccal.

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

23 mars 2017

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

3 décembre 2018 [SYMB100-6 ANI 1218.1]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.