ANSM - Mis à jour le : 08/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SYMBICORT TURBUHALER 400 microgrammes/12 microgrammes par dose, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose nominale contient :

Budésonide ..... .400,00 microgrammes par inhalation

Fumarate de formotérol dihydraté ..... 12,00 microgrammes par inhalation

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

Budésonide ..... 320,00 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté ..... 9,00 microgrammes

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 491 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

Asthme :

SYMBICORT TURBUHALER est indiqué chez les adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans dans le traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur ?2 mimétique de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur ?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 ?2 mimétique de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)

SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu (voir également la rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée

Posologie

ASTHME

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, ?2 mimétique et/ou corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : *1 inhalation deux fois par jour*.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 2 inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : *1 inhalation deux fois par jour.*

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage de SYMBICORT TURBUHALER prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient.

Il convient de toujours rechercher la dose permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. 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.

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 pour le contrôle des symptômes.

Enfants de 6 ans et plus : un dosage plus faible (100 microgrammes/6 microgrammes par dose) de SYMBICORT TURBUHALER est disponible pour le traitement des enfants de 6 à 11 ans.

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.

SYMBICORT TURBUHALER 400 microgrammes/12 µg par dose devra être utilisé exclusivement en traitement de fond continu.

Des dosages plus faibles sont disponibles pour une utilisation de SYMBICORT TURBUHALER à la fois pour le traitement continu et pour soulager les symptômes d'asthme (200 microgrammes/6 microgrammes par dose et 100 microgrammes/6 microgrammes par dose).

BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO)

Posologie préconisée :

Adultes :

1 inhalation deux fois par jour.

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 du dispositif 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.

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

Conseils d'administration

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).

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur bronchodilatateur de secours.

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.

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.

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement, le traitement ne devant pas être arrêté brutalement.

Détérioration de la maladie

Des évènements 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.

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

Remplacement d'une corticothérapie orale

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 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, une surveillance régulière de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être réalisée.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par SYMBICORT TURBUHALER, l'action systémique du corticoïde est diminuée ce qui peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques et/ou rhumatologiques 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.

Excipients

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.

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, un intervalle de temps suffisant devra être respecté entre leur administration et celle de SYMBICORT TURBUHALER.

Précaution avec certaines pathologies

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.

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, d'infections fongique ou virale des voies aériennes.

Effets systématiques

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, 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 par voie inhalée 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) 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.

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 Choriorétinopathie 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 adaptée 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 aigue. Les symptômes et les signes d'une insuffisance surrénalienne aigue sont parfois peu spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir après la prise, se traduisant par une augmentation immédiate des sifflements bronchiques et de la dyspnée. 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 et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.8).

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.

Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Il n'y a pas de données issues d'une étude clinique avec SYMBICORT TURBUHALER réalisée chez des patients présentant une BPCO avec un VEMS pré-bronchodilatateur >50% de la valeur théorique et avec un VEMS post-bronchodilatateur 70% de la valeur théorique (voir rubrique 5.1).

Une augmentation de l’incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

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, télithromycine, 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).

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 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 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 procaïnamide, 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 ?2 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.

Il n’a pas été mis en évidence d’interaction du budésonide ou du formotérol avec les autres traitements 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 données fiables 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 gluco-récepteurs, 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 aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et 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 évènements les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l’effet ?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 (? 1/10), fréquents (? 1/100 et 1/10), peu fréquents (? 1/1000 et 1/100), rares (? 1/10 000 et 1/1000) et très rares (1/10 000).

Classe-organe	Fréquence	Effet indésirable
Troubles cardiaques	*Fréquent*	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angor, allongement de l’intervalle QTc
Troubles endocriniens	*Très rare*	Signes ou symptômes d’effets systémiques des glucocorticoïdes tels que : Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles oculaires	*Très rare*	Cataracte et glaucome
	Peu fréquent	Vision trouble (voir section 4.4)
Troubles gastro-intestinaux	*Peu fréquent*	Nausées
Troubles du système immunitaire	*Rare*	Réaction d’hypersensibilité immédiate et retardée, telle que : exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Infections et infestations	*Fréquent*	Candidose oro-pharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Rare*	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	*Peu fréquent*	Crampes musculaires
Troubles du système nerveux	*Fréquent*	Céphalées, tremblements

Peu fréquent	Etourdissements	
Très rare	Dysgueusie	
Troubles psychiatriques	*Peu fréquent*	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Troubles respiratoires, thoraciques et mediastinaux	*Fréquent*	Irritation légère de la gorge, toux, dysphonie incluant la raucité de la voix
	Rare	Bronchospasme
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	*Peu fréquent*	Ecchymoses
Troubles vasculaires	*Très rare*	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 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 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 ?2 mimétique agoniste 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 (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 ?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 qu'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 : MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES : ADRENERGIQUES, MEDICAMENTS POUR INHALATION, code ATC : R03AK07 (R : système respiratoire).

Mécanisme d'action et effets 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.

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 ?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 clinique

Asthme

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 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 ?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 budésonide/formotérol (2 inhalations de 100 microgrammes/6 microgrammes par dose deux fois par jour) et en cas de besoin, par un ?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 budésonide seul à doses équivalentes.

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Deux études cliniques de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction ventilatoire et sur la survenue d'exacerbations (définies dans les études comme les épisodes de corticothérapie orale et/ou d'antibiothérapie, et/ou d'hospitalisations) chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère. Le critère d'inclusion pour les 2 études était un VEMS pré-bronchodilatateur 50% de la valeur théorique. La valeur médiane du VEMS pré-bronchodilalatateur à l'inclusion était de 42% de la valeur théorique.

Le taux d'exacerbations (telles que définies précédemment) pendant l'année était significativement réduit dans le groupe traité par budésonide/formotérol par rapport aux groupes recevant formotérol seul ou placebo (taux moyen pendant l'année 1,4 par rapport à 1,8-1,9 dans les groupes placebo et formotérol seul respectivement).

Le nombre moyen de jours sous corticoïdes oraux par patient au cours des 12 mois était légèrement réduit dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patients/an par rapport à, respectivement 11-12 et 9-12 jours dans les groupes placebo et formotérol).

En ce qui concerne les paramètres de la fonction ventilatoire tels que le VEMS, il n'a pas été mis en évidence d'effet supérieur dans le groupe budésonide/formotérol par rapport au groupe recevant formotérol seul.

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. Le dépôt 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.

Le dépôt pulmonaire mesuré 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 qui en résulte n’a pas été déterminé.

Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 minutes après l'inhalation. Le dépôt 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 intraveineuse 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 enfants et les insuffisants rénaux. Les expositions systémiques au budésonide et au formotérol peuvent être augmentées en cas d’insuffisance hépatique.

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 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 400/12 µg par dose 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 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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 359 973 0 2 : 60 doses en dispositif inhalateur (plastique) 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.