

MONOGRAPHIE

 SYMBICORT[®] TURBUHALER[®]

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

 SYMBICORT[®] **100** TURBUHALER[®]

100 µg de budésonide et 6 µg de fumarate de formotérol dihydraté

 SYMBICORT[®] **200** TURBUHALER[®]

200 µg de budésonide et 6 µg de fumarate de formotérol dihydraté

Inhalateurs de poudre sèche pour inhalation orale

Corticostéroïde et bronchodilatateur pour inhalation

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de révision : Le 30 mai 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 145315

SYMBICORT[®], SMART[®] de SYMBICORT et TURBUHALER[®] sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	33
TOXICOLOGIE	33
BIBLIOGRAPHIE	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	43

SYMBICORT® TURBUHALER®

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Turbuhaler / 100 µg de budésonide / 6 µg de fumarate de formotérol dihydraté 200 µg de budésonide / 6 µg de fumarate de formotérol dihydraté	Lactose monohydraté (pouvant contenir des résidus de protéines du lait)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Asthme

SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) est indiqué dans le traitement de l'asthme chez les patients de 12 ans et plus qui présentent une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

SYMBICORT ne doit pas être utilisé chez les patients dont l'asthme peut être traité par l'inhalation occasionnelle d'un agoniste bêta₂ à action brève qui agit rapidement ni chez les patients dont l'asthme peut être pris en charge avec un corticostéroïde par inhalation et l'emploi occasionnel d'un agoniste bêta₂ inhalé à action brève qui agit rapidement.

Les agonistes bêta₂ à action prolongée tels que le formotérol, l'un des ingrédients actifs de SYMBICORT, peuvent augmenter le risque de décès lié à l'asthme. Par ailleurs, les données provenant d'essais cliniques contrôlés semblent indiquer que les agonistes bêta₂ à action

prolongée peuvent augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, lorsqu'ils traitent des patients asthmatiques, les médecins ne doivent prescrire SYMBICORT qu'aux patients dont la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par un antiasthmatique de fond tel qu'un corticostéroïde en inhalation, ou chez qui la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement à la fois par un corticostéroïde en inhalation et un agoniste bêta₂ à action prolongée.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers et ne pas utiliser SYMBICORT chez les patients dont l'asthme est adéquatement maîtrisé par une dose faible à modérée de corticostéroïde en inhalation.

Il existe deux stratégies de traitement de l'asthme avec SYMBICORT :

- A. Traitement d'entretien par SYMBICORT** : SYMBICORT est pris comme traitement d'entretien régulier avec un bronchodilatateur à action rapide distinct comme médicament de secours.
- B. Traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT** : SYMBICORT est pris comme traitement d'entretien régulier et au besoin en réponse aux symptômes.

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

SYMBICORT TURBUHALER est indiqué dans le traitement d'entretien de la MPOC modérée à grave, y compris de la bronchite chronique et de l'emphysème, chez les patients qui présentent des symptômes persistants et des antécédents d'exacerbations, lorsqu'un traitement d'association est approprié.

SYMBICORT TURBUHALER n'est PAS indiqué pour le soulagement du bronchospasme aigu chez les patients atteints de MPOC.

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

CONTRE-INDICATIONS

SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue au budésonide, au formotérol ou au lactose inhalé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE POUR LES PATIENTS ASTHMATIQUES :

Décès lié à l'asthme : Les agonistes bêta₂ à action prolongée tels que le formotérol, l'un des ingrédients actifs de SYMBICORT, peuvent augmenter le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude américaine contrôlée par placebo, dans laquelle l'innocuité du salmétérol, un agoniste bêta₂ à action prolongée, a été comparée à celle d'un placebo lorsqu'il est ajouté au traitement antiasthmatique habituel du patient, ont révélé une augmentation des décès liés à l'asthme chez les patients recevant le salmétérol. Cette observation sur le salmétérol est considérée comme un effet de classe pour les agonistes bêta₂ à action prolongée. Par ailleurs, les données provenant d'essais cliniques contrôlés semblent indiquer que les agonistes bêta₂ à action prolongée peuvent augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'utilisation concomitante de corticostéroïdes en inhalation ou d'autres antiasthmatiques de fond atténue le risque plus élevé de décès lié à l'asthme associé aux agonistes bêta₂ à action prolongée.

Par conséquent, dans le traitement des patients asthmatiques, SYMBICORT ne doit être prescrit qu'aux patients dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé avec un antiasthmatique de fond tel qu'un corticostéroïde en inhalation ou dont la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement à la fois par un corticostéroïde en inhalation et un agoniste bêta₂ à action prolongée. Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers et ne pas utiliser SYMBICORT chez les patients dont l'asthme est adéquatement maîtrisé par une dose faible à modérée de corticostéroïde en inhalation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Quand on commence un traitement avec SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) chez un patient qui prend régulièrement un agoniste bêta₂ par inhalation, il faut lui demander d'arrêter de prendre régulièrement ce médicament.

Il est crucial d'informer les patients asthmatiques de se munir d'un médicament de secours en tout temps. Les patients asthmatiques doivent recevoir des instructions claires sur l'usage du médicament de secours (comme SYMBICORT, la terbutaline ou le salbutamol) si des symptômes d'asthme surviennent pendant la prise de SYMBICORT.

SYMBICORT comme traitement de secours doit être pris par inhalation en réponse aux symptômes, mais n'est pas prévu pour une administration prophylactique régulière avant l'effort physique.

Ne pas dépasser la posologie recommandée de SYMBICORT.

Emploi chez l'adolescent et réévaluation de la gravité de l'asthme : Chez l'adolescent, la gravité de l'asthme peut changer avec l'âge; il faut donc envisager des réévaluations périodiques pour déterminer si la poursuite du traitement avec SYMBICORT reste indiquée.

Arrêt du traitement : Une corticothérapie par inhalation doit être abandonnée non pas soudainement, mais graduellement sous la supervision d'un médecin.

Troubles cardiovasculaires

Effets cardiovasculaires : On a rapporté un léger allongement de l'intervalle QTc après l'administration de formotérol à des doses thérapeutiques, mais cet effet n'était pas significatif sur le plan clinique. On ignore si cet effet peut prendre une importance clinique quand le formotérol est administré avec des médicaments causant un effet similaire et/ou en présence de cardiopathies, d'hypokaliémie ou d'hypoxie.

Habituellement, on n'observe aucun effet cliniquement significatif sur le système cardiovasculaire après l'administration par inhalation de formotérol aux doses recommandées, mais les effets causés par tous les agents sympathomimétiques sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central (p. ex. hausse de la tension artérielle ou accélération de la fréquence cardiaque, excitation) peuvent se produire avec le formotérol. Comme toutes les amines sympathomimétiques, cet agent doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles cardiovasculaires (notamment l'insuffisance coronarienne, les arythmies cardiaques et l'hypertension), de troubles convulsifs, de thyrotoxicose ou de diabète, et aux patients qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

On a noté que des bronchodilatateurs agonistes bêta-adrénergiques avaient entraîné des changements dans les tensions artérielles systolique et/ou diastolique, la fréquence du pouls et les tracés électrocardiographiques. Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée avec SYMBICORT administré aux doses recommandées.

Troubles des oreilles, du nez et de la gorge

Candidose : Des posologies thérapeutiques de budésonide peuvent causer l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et la gorge. L'apparition d'une candidose pharyngée et laryngée est une cause d'inquiétude, car on ignore l'étendue de sa pénétration dans les voies respiratoires. Une candidose symptomatique peut être traitée avec un antifongique topique pendant que l'on poursuit le traitement avec SYMBICORT.

Troubles endocriniens et métaboliques

Changements métaboliques : Comme d'autres agents bêta-adrénergiques, le formotérol peut entraîner des changements métaboliques réversibles (hyperglycémie, hypokaliémie).

Effets métaboliques : En raison de l'effet hyperglycémiant réversible des agonistes bêta₂, on recommande une surveillance plus étroite de la glycémie au début du traitement, chez les diabétiques.

Hypothyroïdie : Les effets des corticostéroïdes sont accentués en présence d'hypothyroïdie.

Passage d'un stéroïde à action générale à un stéroïde par inhalation : La prudence s'impose quand un patient asthmatique passe d'un corticostéroïde à action générale à un corticostéroïde par inhalation, parce que des décès par insuffisance surrénale sont survenus durant et après un tel transfert. Chez les patients qui passent d'une corticothérapie orale à une corticothérapie par inhalation, on ajoutera d'abord le corticostéroïde par inhalation au corticostéroïde oral, que l'on abandonnera ensuite graduellement.

Les patients qui présentent une inhibition de la fonction corticosurrénale doivent faire l'objet d'une surveillance régulière, et leur dose de stéroïde oral doit être réduite avec prudence. Une certaine baisse du cortisol plasmatique peut se produire chez un petit nombre de patients prenant des doses élevées (plus de 800 µg/jour par exemple) de budésonide par inhalation. Toutefois, la fonction et la réserve surrénales restent dans les limites de la normale chez la plupart des patients sous budésonide par inhalation, mais pas tous. Certains patients qui passent d'un autre stéroïde par inhalation ou d'un stéroïde par voie orale au budésonide par inhalation risquent, pendant longtemps après ce transfert, d'avoir une réserve surrénale diminuée.

Après l'arrêt du traitement de longue durée avec un corticostéroïde à action générale, il faut compter quelques mois avant le rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophysosurrénalienne (HHS). Pendant cette période d'inhibition de la fonction HHS, il se peut que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénale lorsqu'ils sont exposés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à des infections, en particulier la gastro-entérite. Même si le budésonide par inhalation peut maîtriser les symptômes d'asthme dans ces cas, il ne peut pas remplacer le stéroïde à action générale nécessaire pour faire face à ces urgences. Les médecins peuvent envisager la prescription d'un stéroïde par voie orale à prendre en période de stress (lors d'exacerbations, d'infections pulmonaires ou d'interventions chirurgicales par exemple).

En période de stress ou en cas de crise d'asthme grave, on doit donner aux patients qui ont cessé de prendre un corticostéroïde à action générale l'instruction de recommencer ce traitement immédiatement et de consulter leur médecin sans tarder. Il faut aussi demander à ces patients de transporter sur eux une carte indiquant qu'ils peuvent avoir besoin d'un stéroïde à action générale comme médicament d'appoint en période de stress ou en cas d'exacerbation de l'asthme. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénale dans une situation d'urgence, il importe d'effectuer régulièrement des tests de routine de la fonction corticosurrénale, y compris la détermination du cortisol prélevé tôt le matin et le soir, chez tous les patients. Les résultats de la détermination du cortisol, au repos, tôt le matin, ne seront considérés comme normaux que s'ils correspondent au taux moyen normal ou s'en approchent.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Cirrhose : Les effets des corticostéroïdes sont accentués en présence de cirrhose. L'élimination des corticostéroïdes peut être modifiée par un dysfonctionnement hépatique. La

pharmacocinétique du budésonide administré par voie intraveineuse est toutefois semblable chez les patients cirrhotiques et les sujets sains. Après administration orale, la pharmacocinétique du budésonide est altérée par un dysfonctionnement hépatique, comme le montre une biodisponibilité générale accrue. Cela a peu d'importance dans le cas du budésonide puisque la contribution orale à la biodisponibilité générale après une inhalation est très faible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers, Insuffisance hépatique/rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Élimination).

Troubles immunitaires

Effet sur les infections : Les patients sous médicaments immunosuppresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent connaître une évolution plus grave, voire mortelle, chez les enfants ou adultes prédisposés, traités avec un corticostéroïde immunosuppresseur. Les enfants et adultes qui n'ont pas déjà eu ces maladies doivent éviter d'y être exposés. On ignore comment la dose, la voie d'administration et la durée d'une corticothérapie peuvent influencer sur le risque de contracter une infection généralisée. On ignore également le rôle de la maladie sous-jacente et/ou de la corticothérapie antérieure. Après une exposition à la varicelle, un traitement prophylactique avec l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VZIG) peut être indiqué. Après une exposition à la rougeole, un traitement prophylactique avec l'immunoglobuline humaine (IG) obtenue à partir d'un pool de plasmas humains peut être indiqué. Si la varicelle se développe, un traitement antiviral peut être envisagé.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections apparaissent en cours de traitement. Un affaiblissement de la résistance aux infections localisées a été observé pendant des corticothérapies.

Troubles respiratoires

Infections : Les médecins doivent demeurer vigilants quant à l'apparition possible d'une pneumonie chez les patients atteints de MPOC étant donné que les tableaux cliniques de la pneumonie et des exacerbations se chevauchent souvent. Des cas d'infection des voies respiratoires inférieures, y compris de pneumonie, ont été rapportés après l'administration de corticostéroïdes par inhalation.

La fréquence de la pneumonie et des autres infections pulmonaires a été évaluée dans le cadre de deux études de 12 mois menées auprès de 1834 patients atteints de MPOC. Dans ces deux études, la fréquence des infections pulmonaires autres que la pneumonie (p. ex. bronchite, infections virales des voies respiratoires inférieures, etc.) était légèrement plus élevée chez les patients sous SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour (13,0 %) que chez ceux qui prenaient du formotérol 6 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour (11,4 %), du budésonide 200 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour (9,9 %) ou un placebo (8,2 %). Une pneumonie est survenue chez 4,1 % des patients traités par SYMBICORT TURBUHALER comparativement à 2,4 % des patients traités par le formotérol, 3,1 % de ceux qui ont pris du budésonide et 2,8 % de ceux qui ont reçu un placebo (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Bronchospasme paradoxal : Comme c'est le cas avec d'autres traitements par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal, caractérisé par un accroissement de la respiration sifflante immédiatement après l'administration. Le cas échéant, cesser immédiatement le traitement avec SYMBICORT, évaluer le patient et, si nécessaire, amorcer un autre traitement.

Cas particuliers

Grossesse : Dans des études expérimentales sur des animaux, on a observé que le budésonide traversait la barrière placentaire. Le budésonide, comme les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs. De fortes doses de budésonide administrées en sous-cutané ont produit des malformations, surtout de nature squelettique, chez les fœtus de lapins, de rats et de souris. Les résultats de pharmacovigilance internationale indiquent que l'usage de budésonide par inhalation pendant la grossesse ne nuit aucunement à la santé du fœtus ni du nouveau-né. Une revue des articles publiés sur le budésonide inhalé par voie orale, y compris les résultats d'une grande étude cas/témoins auprès de cas identifiés dans 3 registres de santé suédois, a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'exposition au budésonide par inhalation et la fréquence globale de malformations congénitales. Toutefois, les résultats d'une étude similaire menée sur le budésonide intranasal, en utilisant les 3 mêmes registres de santé suédois, ont montré que l'usage du budésonide par voie intranasale durant la grossesse était associé à un sous-groupe «d'anomalies cardiovasculaires moins graves»; toutefois, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'usage du budésonide par voie intranasale durant la grossesse et la fréquence globale de malformations congénitales ou d'anomalies cardiovasculaires chez les enfants. L'innocuité du formotérol pendant la grossesse n'a pas encore été établie. SYMBICORT ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement : Aucune étude bien contrôlée n'a été menée pour examiner les effets du formotérol sur le travail avant terme ou à terme, chez l'humain. En raison de l'interférence potentielle des agonistes bêta avec la contractilité utérine, l'emploi de SYMBICORT pendant le travail devrait être limité aux patientes chez qui les avantages l'emportent nettement sur les risques.

Allaitement : Une étude de pharmacologie clinique a montré que le budésonide par inhalation était excrété dans le lait maternel. On ignore si le formotérol passe dans le lait maternel humain. Chez la rate, de faibles quantités de formotérol ont été décelées dans le lait maternel. L'administration de SYMBICORT à une femme qui allaite ne doit être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Enfants : SYMBICORT n'est pas recommandé présentement chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance de la maîtrise de l'asthme ou de la MPOC :

Chez le patient asthmatique, l'augmentation persistante de l'usage d'un médicament de secours (comme SYMBICORT, la terbutaline ou le salbutamol) signale une détérioration de la maîtrise de l'asthme et dicte la réévaluation de l'état de santé du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'asthme ou la MPOC peuvent se détériorer rapidement en quelques heures ou lentement sur une période de plusieurs jours ou davantage. Si un patient trouve que le médicament de secours est moins efficace (p. ex. usage accru ou persistant) ou dépasse la dose maximale recommandée de SYMBICORT, il lui faut consulter un médecin, car ces situations pourraient indiquer une aggravation de la maladie.

Une détérioration soudaine et progressive de la maîtrise de l'asthme ou de la MPOC (p. ex. exacerbations) risque de mettre la vie en danger et exige une évaluation médicale d'urgence. Il est établi que les exacerbations sont la cause la plus fréquente de visites médicales, d'hospitalisations et de mortalité chez les patients atteints d'asthme ou de MPOC. Dans les deux cas, l'intensification de la corticothérapie, comme l'instauration d'une corticothérapie orale, est à envisager. Une antibiothérapie devrait être envisagée en présence d'une infection. Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT pour traiter une exacerbation grave.

Comme pour tout traitement de l'asthme ou de la MPOC, avant de commencer un traitement avec SYMBICORT, le patient doit recevoir suffisamment d'information sur l'utilisation de ce médicament et les mesures à prendre en cas d'aggravation de la maladie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu

Étant donné que SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut causer les mêmes effets indésirables que ces deux substances, à la même intensité. Leur administration simultanée n'a pas augmenté la fréquence des réactions indésirables. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont des effets secondaires prévisibles sur le plan pharmacologique pendant tout traitement avec un agoniste bêta₂, comme les céphalées, les tremblements, les palpitations ou la toux. Ces derniers ont tendance à être légers et à disparaître après quelques jours de traitement.

Les agonistes bêta₂ à action prolongée tels que le formotérol, l'un des ingrédients actifs de SYMBICORT, peuvent augmenter le risque de décès lié à l'asthme. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'utilisation concomitante de corticostéroïdes en inhalation ou d'autres antiasthmatiques de fond atténue le risque plus élevé de décès lié à l'asthme associé aux agonistes bêta₂ à action prolongée. Par ailleurs, les données provenant d'essais cliniques contrôlés semblent indiquer que les agonistes bêta₂ à action prolongée peuvent augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le tableau 1 ci-dessous énumère les réactions indésirables qui ont été associées à l'emploi du budésonide ou du formotérol et qui ont été rapportées à l'issue des essais cliniques sur l'asthme ou la MPOC ou dans le cadre des activités de pharmacovigilance de SYMBICORT.

Tableau 1 Réactions indésirables associées à l'emploi du budésonide ou du formotérol

Fréquence	Classe de système ou d'organe touché	Réaction
Réactions fréquentes 1 % à 10 % (> 1/100, < 1/10)	Troubles cardiaques : Infections et infestations : Troubles nerveux : Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Palpitations Candidose dans l'oropharynx Céphalées, tremblements Légère irritation de la gorge, toux, enrouement
Réactions peu fréquentes 0,1 % à 1 % (> 1/1000, < 1/100)	Troubles cardiaques : Troubles gastro-intestinaux : Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Troubles du système nerveux central : Troubles psychiatriques :	Tachycardie Nausées Crampes musculaires Étourdissements Agitation, instabilité psychomotrice, nervosité, troubles du sommeil
Réactions rares 0,01 % à 0,1 % (> 1/10 000, < 1/1000)	Troubles cardiaques : Troubles du système immunitaire : Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Troubles cutanés et sous-cutanés :	Arythmies cardiaques, notamment, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles Réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée, notamment : dermatite, exanthème, urticaire, prurit, œdème de Quincke et réaction anaphylactique Bronchospasme Contusions
Réactions très rares < 0,01 % (< 1/10 000)	Troubles cardiaques : Troubles endocriniens : Troubles métaboliques et nutritionnels Troubles psychiatriques :	Angine de poitrine Signes ou symptômes de l'action de la corticothérapie à action générale, notamment hypofonctionnement des surrénales Hyperglycémie Dépression, troubles comportementaux

Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

MPOC

Les données sur les effets indésirables signalés dans les essais cliniques proviennent de deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 12 mois visant à comparer SYMBICORT (2 x 200/6 µg 2 fois par jour) à un placebo, au budésonide (2 x 200 µg 2 fois par jour) et au formotérol (2 x 6 µg 2 fois par jour). Au total, 1834 patients atteints de MPOC ont été admis à ces études. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont présentés dans le Tableau 2. Ces réactions indésirables ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée.

Le Tableau 2 comprend tous les effets (qu'ils aient été ou non considérés comme liés au médicament par l'investigateur) qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 3 % dans le groupe sous SYMBICORT et plus fréquemment que dans le groupe placebo.

Tableau 2 Ensemble des réactions indésirables survenues à une fréquence \geq 3 % et plus souvent que dans le groupe placebo dans le groupe traité par SYMBICORT au cours des essais cliniques contrôlés (0629 et 0670) portant sur le traitement par SYMBICORT chez des patients atteints de MPOC

Effet indésirable	Symbicort (n = 462)	Budésonide (n = 455)	Formotérol (n = 456)	Placebo (n = 461)
<i>Classe de système ou d'organe</i>	%	%	%	%
Terme recommandé				
% de patients signalant au moins un effet indésirable	63	64	67	61
<i>Infections et infestations</i>				
Rhinopharyngite	9	7	7	6
Pneumonie	4	3	2	3
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
Douleurs thoraciques	3	2	2	2
<i>Troubles du système nerveux</i>				
Céphalées	3	2	3	2

Effet indésirable	Symbicort (n = 462)	Budésonide (n = 455)	Formotérol (n = 456)	Placebo (n = 461)
<i>Classe de système ou d'organe</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
Terme recommandé				
<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>				
Spasmes musculaires	3	2	2	1

Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques sur la MPOC (1-3 %)

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, douleurs dans le haut de l'abdomen, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie

Infections et infestations : grippe, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, pharyngite, cystite, candidose buccale

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, arthralgie, douleurs aux extrémités

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles psychiatriques : insomnie, anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, douleurs oropharyngées, congestion nasale

La mortalité toutes causes a été évaluée dans les essais 0629 et 0670 sur la MPOC. Des 1834 patients dont les données ont été groupées, il y a eu 56 (3,1 %) décès : 20 (4,4 %) dans le groupe sous formotérol, 14 (3,0 %) dans le groupe sous placebo, 11 (2,4 %) dans le groupe sous budésonide et 11 (2,4 %) dans le groupe sous SYMBICORT. La cause de mortalité la plus fréquente dans l'ensemble a été la MPOC (formotérol, 9 cas; placebo, 7; budésonide, 3 et SYMBICORT, 3).

Réactions indésirables signalées après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après l'homologation de SYMBICORT. Étant donné que ces réactions sont rapportées volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Certaines de ces réactions peuvent également avoir été observées au cours des études sur SYMBICORT.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, tachycardie, arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, extrasystoles), palpitations

Troubles endocriniens : hypercorticisme, retard de croissance

Troubles oculaires : cataracte, glaucome, hausse de la pression intraoculaire

Troubles gastro-intestinaux : candidose de l'oropharynx, nausée

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée, telles que réaction anaphylactique, œdème de Quincke, bronchospasme, urticaire, éruption cutanée, dermatite, prurit

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie, hypokaliémie

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : tremblements, étourdissements, céphalées

Troubles psychiatriques : troubles comportementaux, troubles du sommeil, nervosité, agitation, dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, toux, irritation de la gorge

Troubles cutanés et sous-cutanés : contusions

Troubles vasculaires : hypotension, hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions pharmacocinétiques : Le métabolisme du budésonide est médié principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les inhibiteurs du CYP 3A4, comme le ritonavir et les antifongiques de type azole (p. ex. kétoconazole et itraconazole), augmentent l'exposition générale au budésonide. Il faut donc éviter l'usage concomitant du budésonide et du ritonavir ou des antifongiques de type azole, à moins que le bienfait potentiel l'emporte sur le risque d'effets secondaires généralisés de ce corticostéroïde.

Interactions pharmacodynamiques : Les bêta-bloquants (y compris les gouttes pour les yeux) peuvent atténuer ou inhiber l'effet du formotérol.

On n'a pas observé d'interaction entre le budésonide ou le formotérol et tout autre médicament pour le traitement de l'asthme.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) est réservé à l'inhalation orale. Comme les médicaments de SYMBICORT sont acheminés vers les poumons lors de l'inhalation, il est important de dire au patient d'inspirer vivement et profondément par l'embout buccal. Le patient peut ne pas goûter les médicaments ni en ressentir le contact lorsqu'il se sert de SYMBICORT, en raison de la petite quantité de médicaments délivrée.

Le tableau suivant regroupe les doses cliniquement équivalentes de SYMBICORT et de PULMICORT plus OXEZE TURBUHALER :

SYMBICORT TURBUHALER :	PULMICORT TURBUHALER plus OXEZE TURBUHALER
SYMBICORT 100 TURBUHALER :	PULMICORT TURBUHALER : (100 µg de budésonide par dose mesurée) plus OXEZE TURBUHALER : (6 µg de formotérol par dose mesurée)
SYMBICORT 200 TURBUHALER :	PULMICORT TURBUHALER : (200 µg de budésonide par dose mesurée) plus OXEZE TURBUHALER : (6 µg de formotérol par dose mesurée)

Considérations posologiques pour l'asthme

Les agonistes bêta₂ à action prolongée tels que le formotérol, l'un des ingrédients actifs de SYMBICORT, peuvent augmenter le risque de décès lié à l'asthme. Par ailleurs, les données provenant d'essais cliniques contrôlés semblent indiquer que les agonistes bêta₂ à action prolongée peuvent augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, lorsqu'ils traitent des patients asthmatiques, les médecins ne doivent prescrire SYMBICORT qu'aux patients dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par un antiasthmatique de fond tel qu'un corticostéroïde en inhalation ou dont la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement à la fois par un corticostéroïde en inhalation et un agoniste bêta₂ à action prolongée.

Il est crucial d'informer les patients de se munir d'un médicament de secours en tout temps (comme SYMBICORT, la terbutaline ou le salbutamol) afin de soulager les symptômes d'asthme aigu. Les patients doivent consulter un médecin si le médicament de secours devient moins efficace.

Le patient doit savoir que, pour produire un effet optimal, SYMBICORT doit être pris régulièrement, même en l'absence de symptômes. Les inhalations d'un médicament de

secours servent uniquement à soulager les symptômes d'asthme aigu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une réévaluation du traitement de l'asthme est à envisager lorsque le nombre d'inhalations de médicament de secours pour le soulagement des symptômes augmente sans que la maîtrise de l'asthme ne s'améliore.

Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT pour traiter une exacerbation de l'asthme.

Posologie recommandée et ajustement posologique pour l'asthme

Quand un patient commence à utiliser SYMBICORT, on doit d'abord choisir la dose de façon à ce qu'elle maîtrise efficacement ses symptômes. On l'ajuste ensuite à la dose la plus faible qui permette de maintenir la maîtrise des symptômes.

La posologie de SYMBICORT doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie. Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers pour s'assurer que sa posologie de SYMBICORT reste optimale, et ne pas utiliser SYMBICORT chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé par une dose faible à modérée de corticostéroïde en inhalation.

Il existe deux stratégies de traitement de l'asthme avec SYMBICORT :

A. Traitement d'entretien par SYMBICORT

Pour le traitement d'entretien par SYMBICORT, les patients utilisent SYMBICORT TURBUHALER quotidiennement comme dose d'entretien et inhalent un bronchodilatateur distinct à action rapide (comme la terbutaline ou le salbutamol) pour soulager les symptômes. Aviser les patients de toujours garder un bronchodilatateur à action rapide à portée de la main.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose **d'entretien** maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

ou

1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose **d'entretien** maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

Chez les adultes et les adolescents, la posologie initiale recommandée est de 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 2 fois par jour.

Durant les périodes d'aggravation de l'asthme, la dose peut être augmentée temporairement jusqu'à un maximum de 4 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER ou de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 2 fois par jour.

Dose oubliée dans le traitement de l'asthme

Dans les cas d'oubli d'une dose de SYMBICORT, il faut la prendre le plus tôt possible. Ensuite, le patient prend la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose de SYMBICORT en compensation des doses oubliées.

B. Traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT (SMART® de SYMBICORT)

Les patients utilisent SYMBICORT TURBUHALER comme traitement d'entretien quotidien et ajoutent des inhalations au besoin pour soulager rapidement les symptômes et intensifier le traitement d'entretien au moment opportun, assurant ainsi une meilleure maîtrise de l'asthme. Aviser les patients de toujours garder SYMBICORT TURBUHALER à portée de la main pour le traitement de secours. L'augmentation persistante de l'usage de SYMBICORT au besoin indique une détérioration de l'asthme. L'état du patient doit alors être réévalué.

Adultes et adolescents (de 12 ans ou plus)

1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER, 2 fois par jour ou 2 inhalations 1 fois par jour. Des doses additionnelles peuvent être administrées au besoin de la façon suivante pour soulager rapidement les symptômes et procurer une meilleure maîtrise de l'asthme : Les patients doivent prendre 1 inhalation additionnelle au besoin, en réponse aux symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, il y a lieu de prendre une autre inhalation. Toutefois, il ne faut pas prendre plus de 6 inhalations à la fois. La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 inhalations.

ou

1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 2 fois par jour ou 2 inhalations 1 fois par jour. Des doses additionnelles peuvent être administrées au besoin de la façon suivante pour soulager rapidement les symptômes et procurer une meilleure maîtrise de l'asthme : Les patients doivent prendre 1 inhalation additionnelle au besoin, en réponse aux symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, il y a lieu de prendre une autre inhalation. Toutefois, il ne faut pas prendre plus de 6 inhalations à la fois. La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 inhalations.

Traitement d'entretien par SYMBICORT et Traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT

SYMBICORT n'est pas recommandé présentement chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

Considérations posologiques pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT pour traiter les symptômes aigus de la MPOC.

Dose recommandée et ajustement posologique pour la MPOC

Traitement d'entretien pour les adultes (âgés de 18 ans et plus)

2 inhalations de SYMBICORT 200 TURBUHALER 2 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

Populations particulières

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

Troubles hépatiques ou rénaux : Il n'existe pas de données sur l'emploi de SYMBICORT en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. Comme le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, on peut prévoir une augmentation de l'exposition dans les cas d'affections hépatiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Élimination).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les essais cliniques réalisés ne nous fournissent pas de données sur le surdosage avec SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté). Une surdose de formotérol entraînerait probablement les effets typiques des agonistes bêta₂-adrénergiques : tremblements, céphalées, palpitations et tachycardie. L'hypotension, l'acidose métabolique, l'hypokaliémie et l'hyperglycémie sont aussi possibles. Un traitement symptomatique et de soutien pourrait être indiqué. Une dose mesurée de 120 µg de formotérol administrée durant trois heures chez des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas soulevé de préoccupations ayant trait à l'innocuité.

Le surdosage aigu ou la prise de doses excessives de budésonide ne devrait pas poser de problèmes cliniques. La prise régulière et prolongée de doses excessives pourrait occasionner des effets des glucocorticostéroïdes à action générale, comme l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction surrénalienne.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SYMBICORT contient du fumarate de formotérol dihydraté et du budésonide, qui possèdent des modes d'action différents et qui ont pour effet de réduire de façon additive les exacerbations de l'asthme et de la MPOC. Pour la prise en charge de l'asthme, SYMBICORT est un traitement plus commode pour les patients qui ont besoin de prendre à la fois un agoniste bêta₂ à action prolongée et un corticostéroïde par inhalation; la posologie de SYMBICORT peut être adaptée à l'état du patient. SYMBICORT peut être administré à la fois comme

médicament d'entretien et comme médicament de secours dans le traitement de l'asthme, grâce à l'effet bronchodilatateur rapide du formotérol et aux effets anti-inflammatoires du budésonide.

Pharmacodynamique

Les modes d'action du budésonide et du formotérol sont expliqués ci-dessous.

Budésonide : Le budésonide est un glucocorticostéroïde de synthèse puissant, doté d'une forte activité locale et d'une faible activité générale. Il exerce un puissant effet anti-inflammatoire local et il est rapidement biotransformé dans le foie. Le rapport favorable entre l'activité anti-inflammatoire topique et son activité générale est dû à sa grande affinité pour les récepteurs glucocorticostéroïdes, son métabolisme de premier passage important et sa courte demi-vie. Les effets antianaphylactiques et anti-inflammatoires du budésonide se traduisent par une réduction de l'obstruction bronchique observée lors des phases immédiates et tardives des réactions allergiques. Après l'inhalation de doses thérapeutiques, il exerce un puissant effet anti-inflammatoire direct dans les poumons, ce qui réduit les symptômes et les exacerbations de l'asthme sans provoquer les effets indésirables observés avec les corticostéroïdes administrés par voie générale. Il a aussi été démontré que le budésonide réduit la réactivité des voies respiratoires à une provocation directe ou indirecte chez les patients présentant une hyperréactivité. La thérapie avec le budésonide par inhalation a été efficace pour prévenir l'asthme d'effort.

Formotérol : Le formotérol est un puissant stimulant sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques, à action rapide et prolongée employé pour la prévention et le soulagement des symptômes d'asthme. Le formotérol produit un relâchement du muscle lisse des bronches chez les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur se manifeste aussi rapidement que celui de bronchodilatateurs à action brève (le salbutamol, la terbutaline), 1 à 3 minutes après l'inhalation, et dure 12 heures après une seule dose. Le formotérol offre une protection plus efficace contre la bronchoconstriction provoquée par le carbacol, l'histamine ou la méthacholine que d'autres agonistes bêta₂ à action brève (comme le salbutamol) ou prolongée (comme le salmétérol). Le formotérol procure des effets liés à la dose bénéfiques de bronchoprotection ainsi que sur la fonction respiratoire contre les provocations à la méthacholine, à l'histamine et à l'AMP, indiquant une réduction associée à la dose de la réactivité des voies respiratoires aux stimuli directs et indirects de même qu'une meilleure protection contre les facteurs pouvant déclencher l'asthme comme les allergènes et l'effort physique.

SYMBICORT : Lors des essais cliniques sur l'asthme et la MPOC, le traitement d'association par le formotérol et le budésonide a atténué les symptômes, amélioré la fonction respiratoire et réduit les exacerbations.

Dans le traitement de l'asthme, l'effet de SYMBICORT sur la fonction respiratoire était cliniquement équivalent à celui de l'association libre du budésonide et du formotérol administrés avec des inhalateurs distincts chez l'adulte et supérieur à celui du budésonide administré seul chez l'adulte et l'adolescent. Aucune atténuation de l'effet antiasthmatique n'a

été observée avec le temps. Il a été démontré que SYMBICORT et le salbutamol, un bronchodilatateur à action brève, agissent à des vitesses comparables. L'association du budésonide et du formotérol ne masque ni l'apparition, ni la gravité des exacerbations.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration de budésonide, de formotérol ou de l'association fixe, les paramètres pharmacocinétiques des substances respectives étaient comparables. Plus précisément, dans le cas du budésonide, l'administration de l'association fixe a donné lieu à une ASC légèrement plus élevée, à une absorption plus rapide et à une concentration plasmatique maximale plus élevée. Quant au formotérol, sa concentration plasmatique maximale était légèrement plus faible après l'administration de l'association fixe.

SYMBICORT et les monoproduits (PULMICORT[®] TURBUHALER[®] et OXEZE[®] TURBUHALER[®]) étaient bioéquivalents relativement à la biodisponibilité générale du budésonide et du formotérol.

Le budésonide par inhalation est absorbé rapidement, et sa concentration plasmatique atteint son maximum dans les 30 minutes qui suivent l'inhalation. Lors des études, 32 à 44 % de la dose délivrée (25 à 30 % de la dose mesurée) s'est déposée, en moyenne, dans les poumons après l'inhalation de budésonide avec un TURBUHALER. La biodisponibilité générale atteint environ 49 % de la dose délivrée et 38 % de la dose mesurée.

Le formotérol par inhalation est absorbé rapidement, et sa concentration plasmatique atteint son maximum dans les 10 minutes qui suivent l'inhalation. Lors des études, 28 à 49 % de la dose délivrée (21 à 37 % de la dose mesurée) s'est déposée, en moyenne, dans les poumons après l'inhalation de formotérol avec un TURBUHALER. En raison de la faible dose thérapeutique, la concentration générale de formotérol est faible, voire non détectable, après l'inhalation.

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est d'à peu près 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.

Métabolisme : Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (des métabolites actifs se forment par O-déméthylation et déformylation, mais on obtient surtout des conjugués inactivés).

Le budésonide subit une biotransformation importante ($\approx 90\%$) lors de son premier passage dans le foie et les métabolites ainsi formés sont dotés d'une faible activité glucocorticostéroïde. En effet, l'activité glucocorticostéroïde des principaux métabolites, le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone, n'atteint pas 1 % de celle du budésonide. Rien n'indique qu'il y ait des interactions métaboliques ou des réactions de déplacement entre le formotérol et le budésonide.

Élimination : La majeure partie d'une dose de formotérol est éliminée par métabolisme hépatique suivi d'excrétion rénale. Après l'inhalation de formotérol, 8 à 13 % de la dose

délivrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Le formotérol présente une clairance totale élevée (environ 1,4 L/min), et sa demi-vie d'élimination tardive moyenne est de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par un métabolisme catalysé principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les métabolites du budésonide sont excrétés dans l'urine comme tels ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans l'urine. Le budésonide présente une clairance totale élevée (environ 1,2 L/min), et sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 4 heures en moyenne après administration i.v.

Cas particuliers

Enfants : La clairance totale du budésonide est d'à peu près 0,5 L/min chez l'enfant asthmatique de 4 à 6 ans. Par kilogramme de poids corporel, l'enfant a une clairance environ 50 % plus élevée que l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide inhalé est d'environ 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez l'enfant.

CONSERVATION ET STABILITÉ

SYMBICORT TURBUHALER (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C), le couvercle bien vissé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

SYMBICORT TURBUHALER (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) n'est pas rechargeable et doit être jeté quand il est vide.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SYMBICORT TURBUHALER (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) est un inhalateur de poudre sèche qui contient 6 µg de fumarate de formotérol dihydraté et 100 ou 200 µg de budésonide. SYMBICORT TURBUHALER contient aussi du lactose (peut contenir des résidus de protéines du lait), qui agit comme molécule porteuse. La quantité ajoutée ne devrait normalement causer aucun problème aux personnes intolérantes au lactose.

SYMBICORT TURBUHALER est offert en deux concentrations : SYMBICORT **100** TURBUHALER (100/6 µg de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté par dose) et SYMBICORT **200** TURBUHALER (200/6 µg de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté par dose).

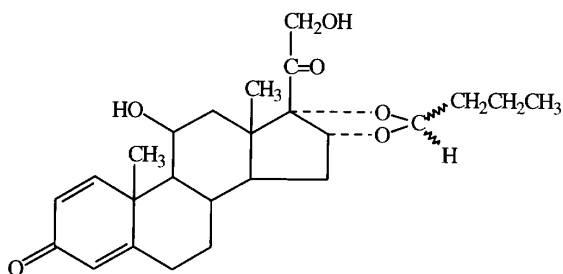
SYMBICORT **100** TURBUHALER et SYMBICORT **200** TURBUHALER sont disponibles en inhalateurs de 60 ou de 120 doses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune	budésonide
Nom chimique	Le budésonide est un mélange de deux isomères : 1. pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11β,16α (R)] et 2. pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyldènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11β,16α (S)].
Formule moléculaire et masse moléculaire	C ₂₅ H ₃₄ O ₆ 430,5
Formule développée	

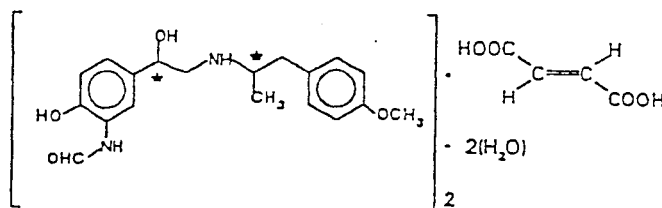


Propriétés physicochimiques : Le budésonide est un glucocorticostéroïde consistant en un mélange 1:1 de deux épimères, 22R et 22S. C'est une poudre cristalline blanchâtre, franchement soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau et l'heptane. Son point de fusion se situe entre 224 et 231,5 °C où il y a décomposition.

Substance médicamenteuse

Dénomination commune	fumarate de formotérol dihydraté
Nom chimique	(R*,R*)-(±)-N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl] formamide, (E)-2-butendioate(2:1), dihydraté
Formule moléculaire et masse moléculaire	C ₄₂ H ₅₆ N ₄ O ₁₄ 840,9

Formule développée



Propriétés physicochimiques

Le fumarate de formotérol dihydraté est une poudre cristalline non hygroscopique, blanchâtre ou jaunâtre.

Constante de dissociation

Le pKa du fumarate de formotérol dihydraté à 25 °C est de 7,9 pour le radical phénolique et de 9,2 pour le radical amine.

Coefficient de partage

Le coefficient de partage octanol-eau est de 2,6 à 25 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques sur l'asthme

Traitement d'entretien par SYMBICORT

Les études cliniques réalisées chez des adultes et des adolescents asthmatiques ont montré que SYMBICORT (budésonide/fumarate de formotérol dihydraté) était significativement plus efficace que le budésonide seul, selon tous les principaux critères d'efficacité.

Les études comparant l'innocuité du médicament d'association à celles du budésonide et du formotérol en concomitance administrés avec deux inhalateurs distincts n'ont pas révélé de différences en ce qui concerne les manifestations indésirables, les résultats des tests de laboratoire, les signes vitaux et l'ECG.

Comparativement au budésonide seul, chez les patients atteints d'asthme léger ($\leq 500 \mu\text{g}$ de CSI par jour), SYMBICORT a prolongé le délai avant la première exacerbation légère ($p = 0,02$) et réduit de 26 % ($p = 0,02$) le risque relatif d'une exacerbation légère.

Dans une étude auprès d'adultes et d'adolescents dont l'asthme modéré à grave était mal maîtrisé avec des glucocorticostéroïdes par inhalation en monothérapie ($\geq 750 \mu\text{g}$ de CSI par jour), SYMBICORT administré deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1600/48 μg) était plus efficace que le budésonide administré deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1600 μg) pour augmenter le DEP matinal sur 12 semaines de traitement (la différence moyenne était de 32,9 L/min, $p < 0,001$). On a également observé une amélioration statistiquement significative du DEP du soir ($p < 0,001$), du score total des symptômes d'asthme ($p = 0,005$), des symptômes diurnes d'asthme ($p < 0,001$), des jours sans symptômes ($p < 0,001$), de l'utilisation du médicament de secours ($p < 0,001$), des jours sans utilisation du médicament de secours ($p < 0,001$), des jours de maîtrise de l'asthme ($p < 0,001$), du délai avant la première exacerbation légère ($p = 0,003$) et du VEMS ($p < 0,001$).

Lors de cette étude de 24 semaines, aucune nouvelle inquiétude relativement à l'innocuité n'a été soulevée et on a observé des profils d'innocuité similaires entre les groupes de traitement sous SYMBICORT et sous l'association budésonide/formotérol.

Aucune différence cliniquement importante relativement à la kaliémie, au glucose sérique, aux signes vitaux et aux variables de l'ECG n'a été observée entre les groupes de traitement sous SYMBICORT et sous l'association budésonide/formotérol ou dans ces groupes avec le temps. On n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement sous SYMBICORT et sous l'association budésonide/formotérol pour ce qui est des concentrations plasmatiques de cortisol obtenues le matin ou après stimulation.

Traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT (SMART® de SYMBICORT)

Le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT est appuyé par 5 études cliniques multicentriques, à double insu, randomisées et avec groupes parallèles comparant l'innocuité et l'efficacité du traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT avec celles de traitements établis dans des cas d'asthme persistant durant 6 ou 12 mois. Les études comportaient 12 076 patients, dont 4447 ont reçu le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT après la randomisation, 1519 étaient adolescents (12 à 17 ans) et 842 étaient âgés (65 à 80 ans). Les patients devaient être symptomatiques malgré l'usage quotidien de glucocorticostéroïdes par inhalation.

Le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT a produit une réduction des exacerbations graves, importante sur le plan clinique et significative sur le plan statistique, en prolongeant le délai avant le premier événement et en diminuant la fréquence des événements (Tableau 3) par rapport aux traitements de comparaison, y compris SYMBICORT à une dose d'entretien élevée (étude 735). La maîtrise des symptômes, la fonction respiratoire et l'usage du traitement de secours ont présenté des améliorations par rapport à l'emploi de SYMBICORT à la même dose d'entretien ou du budésonide à une dose d'entretien 2 à 4 fois plus élevée. En général, ces améliorations étaient obtenues tout en allégeant la charge médicamenteuse, notamment en diminuant l'emploi de glucocorticoïdes et les inhalations au besoin (voir le Tableau 3).

Dans l'étude 735, le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT a prolongé significativement le délai avant la première exacerbation par rapport aux autres traitements. La fréquence des exacerbations était réduite de 28 % par rapport au double de la dose d'entretien de SYMBICORT associée à la terbutaline comme médicament de secours (voir le Tableau 3).

Dans l'étude 734, le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT a prolongé le délai avant la première exacerbation par rapport à la même dose d'entretien de SYMBICORT, mais employant soit le formotérol, soit la terbutaline comme traitement de secours. La fréquence des exacerbations a été réduite de 33 % et de 48 %, respectivement. Les symptômes et l'usage du médicament de secours ont baissé, et la fonction respiratoire s'est améliorée par rapport aux deux traitements de comparaison (voir le Tableau 3).

Dans les études 673, 668 et 667, le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT a prolongé le délai avant la première exacerbation comparativement à SYMBICORT à la même dose d'entretien avec la terbutaline comme traitement de secours et comparativement à une dose d'entretien de budésonide 2 à 4 fois plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours. Dans les trois études, la fréquence des exacerbations a été réduite de 45 à 54 %. Les symptômes et le recours au traitement de secours ont été réduits tandis que la fonction respiratoire s'est améliorée, par rapport à tous les autres traitements. L'intensification des symptômes, la prise accrue de médication au besoin et la baisse du DEP du matin et du soir au moment des exacerbations graves étaient semblables dans les différents groupes de traitement, ce qui indique que les exacerbations n'étaient pas plus graves chez les patients ayant pris le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT.

Dans les 5 études à long terme, en moyenne, les patients prenant le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT n'ont pris aucune inhalation du traitement de secours pendant 57 % des jours de traitement, de 0 à 2 inhalations du traitement de secours pendant 87 % des jours de traitement et de 0 à 6 inhalations du traitement de secours pendant 99 % des jours de traitement. Aucun signe de tolérance n'a été relevé avec le temps.

L'innocuité n'a soulevé aucune nouvelle inquiétude, compte tenu du profil d'effets indésirables et des effets de classe connus (liés à la corticothérapie ou à l'agoniste bêta₂).

Tableau 3 **Résumé des études cliniques pivot appuyant le traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT (SMART[®] de Symbicort) – Caractéristiques au départ, dose et effet sur les exacerbations graves dans des études à double insu, à long terme**

	Étude 735 ^a (COMPASS)		Étude 734 (SMILE)			Étude 673 (STAY)			Étude 668 (STEP)		Étude 667 (STEAM)	
Groupe de traitement	Symb + Symb	Symb + terb	Symb + Symb	Symb + form	Symb + terb	Symb + Symb	Symb + terb	Bud + terb	Symb + Symb	Bud + terb	Symb + Symb	Bud + terb
N randomisés	1107	1105	1113	1140	1141	925	909	926	947	943	355	342
Durée de l'étude	6 mois		12 mois			12 mois			12 mois		6 mois	
Âge	Moyenne : 37,9 ans Intervalle : 11-83 ans		Moyenne : 42 ans Intervalle : 12-89 ans			Moyenne : 36 ans Intervalle : 4-79 ans			Moyenne : 43 ans Intervalle : 11-80 ans		Moyenne : 38 ans Intervalle : 11-79 ans	
Sexe, M/F	1411/1924		1345/2049			1231/1529			798/1092		270/427	
Race	2329 blancs, 33 noirs, 424 orientaux, 549 autres		2689 blancs, 12 noirs, 645 orientaux, 48 autres			2130 blancs, 29 noirs, 455 orientaux, 146 autres			1751 blancs, 9 noirs, 13 orientaux, 117 autres		361 blancs, 3 noirs, 332 orientaux, 1 autre	
Caractéristiques indiquant la gravité de l'asthme au départ												
VEMS (%NP)	72	73	72	72	72	73	73	73	70	70	75	75
Réversibilité (%)	24	25	24	24	24	21	21	21	24	24	17	17
Dose de GCS (µg/jour)	740	750	757	758	751	619	598	620	744	748	353	343
Prise d'agoniste β ₂ à action prolongée (%) ^b	45	46	59	58	59	28	28	27	44	43	22	18
Administration quotidienne de glucocorticostéroïde/agoniste β₂ à action prolongée (budésonide/formotérol pour SYMBICORT. Remarque : Dose délivrée de budésonide et de formotérol)												
Dose d'entretien (µg)	320/9	640/18	320/9	320/9	320/9	160/9	160/9	640/0	320/9	640/0	160/9	320/0
Inh. au besoin moy.	1,02	1,05	1,02	1,23	1,26	1,00	1,20	1,44	0,91	1,42	1,03	1,46
Dose totale moyenne (µg)	483/13,6	640/18	483/13,6	320/14,5	320/9	240/13,5 ^c	160/9 ^c	640/0 ^c	466/13	640/0	242/16,7	320/0

Tableau 3 **Résumé des études cliniques pivot appuyant le traitement d’entretien et de secours avec SYMBICORT (SMART[®] de Symbicort) – Caractéristiques au départ, dose et effet sur les exacerbations graves dans des études à double insu, à long terme**

	Étude 735 ^a (COMPASS)		Étude 734 (SMILE)			Étude 673 (STAY)			Étude 668 (STEP)		Étude 667 (STEAM)	
Groupe de traitement	Symb + Symb	Symb + terb	Symb + Symb	Symb + form	Symb + terb	Symb + Symb	Symb + terb	Bud + terb	Symb + Symb	Bud + terb	Symb + Symb	Bud + terb
N randomisés	1107	1105	1113	1140	1141	925	909	926	947	943	355	342
Incidence des exacerbations graves (sauf les exacerbations causées par une chute du DEP)												
L’association Symb + Symb était statistiquement supérieure à tous les comparateurs quant au délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave et au total des exacerbations graves.												
Patients subissant une exacerbation (%)	9	11	13	17	22	11	21	19	14	22	3	11
Nombre d’exacerbations graves	125	173	194	296	377	160	330	294	197	349	14	57
Exacerbations par patient-année	0,23	0,32	0,19	0,29	0,37	0,19	0,40	0,35	0,23	0,42	0,08	0,35
Risque d’une 1 ^{re} exacerbation grave de l’asthme	Risque relatif exprimé en hazard ratio du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 26 % avec Symb + Symb par rapport à Symb + terb (p = 0,026)		Risque relatif exprimé en hazard ratio du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 27 % avec Symb + Symb par rapport à Symb + form (p = 0,0038) et de 45 % par rapport à Symb + terb (p < 0,001)			Risque relatif exprimé en hazard ratio du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 50 % avec Symb + Symb par rapport à Symb + terb (p < 0,001) et de 45 % par rapport au bud + terb (p < 0,001)			Risque relatif exprimé en hazard ratio du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 39 % avec Symb + Symb par rapport au bud + terb (p < 0,001)		Risque relatif exprimé en hazard ratio du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 70 % avec Symb + Symb par rapport au bud + terb (p < 0,001)	
Nombre de jours de corticothérapie à action générale	694	1133	1295	2174	2930	1255	2918	2577	1776	3177	114	498

a Les données d’un autre groupe de traitement par corticostéroïde/agoniste bêta₂ à action prolongée n’apparaissent pas.

b En monothérapie ou en association avec la corticothérapie par inhalation.

c La dose quotidienne totale moyenne représente la somme de la dose d’entretien chez les adultes et les adolescents et de la dose moyenne au besoin dans l’ensemble de la population.

Tableau 4 Résumé des résultats pour les variables secondaires principales lors d'études à double insu, à long terme

Étude	Groupe de traitement	N ^a	DEP du matin (L/min) ^b	Score total des symptômes (0-6)		Total des inhalations quotidiennes au besoin		Nuits avec réveils causés par des symptômes d'asthme (%)		Remarques
				Variation p/r au départ	Départ	Traitement	Départ	Traitement	Départ	
735 ^c	Symb + Symb	1103	25,0	1,91	1,06	2,29	1,02	33,7	14,1	Même si la dose quotidienne était faible dans le groupe Symb + Symb, des résultats analogues ont été observés par rapport à Symb + terb, pour toutes les variables.
	Symb + terb	1099	25,7	1,93	1,07	2,31	1,05	32,8	14,6	
734	Symb + Symb	1107	15,3	1,71	1,02	1,83	1,02	31,2	14,7	Supériorité stat. significative de Symb + Symb p/r aux deux comparateurs pour toutes les variables.
	Symb + form	1137	10,6	1,70	1,13	1,90	1,23	28,0	15,4	
	Symb + terb	1138	7,9	1,74	1,14	1,91	1,26	30,3	17,0	
673	Symb + Symb	922	29,9	1,48	0,79	2,45	1,01	21,8	8,6	Supériorité stat. significative de Symb + Symb p/r aux deux comparateurs pour toutes les variables.
	Symb + terb	906	22,0	1,44	0,86	2,41	1,21	20,2	11,9	
	Bud + terb	925	13,0	1,50	1,01	2,41	1,46	20,6	12,4	
668	Symb + Symb	947	34,2	1,84	1,08	1,85	0,90	22,6	9,4	Supériorité stat. significative de Symb + Symb p/r au budésonide pour toutes les variables.
	Bud + terb	943	13,9	1,90	1,32	1,99	1,42	23,5	13,0	
667	Symb + Symb	354	34,5	1,25	0,73	1,64	1,04	13,3	6,5	Supériorité stat. significative de Symb + Symb s p/r au budésonide pour toutes les variables, sauf les réveils.
	Bud + terb	342	9,5	1,33	0,94	1,77	1,48	18,6	10,7	

a Nombre représentant l'ensemble des patients analysés pour l'efficacité; les variables n'étaient pas toujours disponibles pour chaque patient.

b Paramètre d'efficacité primaire dans l'étude 667; le délai avant la 1^{re} exacerbation grave était un critère d'évaluation secondaire.

c Les données d'un autre groupe de traitement par corticostéroïde/agoniste bêta₂ à action prolongée n'apparaissent pas.

Études cliniques sur la MPOC

L'utilisation de SYMBICORT dans le traitement des patients atteints de MPOC modérée à grave s'appuie sur deux études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu, à groupes parallèles et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 mois visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de SYMBICORT 200/6 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour à un placebo et aux composantes individuelles du médicament (budésonide 200 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour ou formotérol 6 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour).

Des patients ayant des antécédents cliniques de MPOC, âgés de 40 ans ou plus, et présentant un VEMS avant bronchodilatateur ≤ 50 % de la valeur normale prédite, un rapport VEMS/CV ≤ 70 %, des antécédents d'au moins une exacerbation de MPOC au cours des 2 à 12 mois précédant l'admission à l'étude et des antécédents de tabagisme équivalant à au moins 10 paquets-année ont été admis à l'étude. Étaient exclus les patients qui présentaient des antécédents d'asthme ou de rhinite allergique saisonnière avant l'âge de 40 ans, de troubles respiratoires autres que la MPOC, ou de troubles cardiaques importants, devant utiliser régulièrement de l'oxygène, ayant subi une exacerbation de la MPOC nécessitant une hospitalisation, ou ayant reçu une antibiothérapie et/ou une corticothérapie à action générale dans les 4 semaines précédant l'étude.

Dans les études sur SYMBICORT (0629 et 0670), les critères d'efficacité principaux étaient le VEMS après bronchodilatateur et les exacerbations modérées ou graves de la MPOC, afin de démontrer les bienfaits du formotérol et du budésonide, respectivement. Une exacerbation modérée à grave de la MPOC était définie par la présence d'au moins une des situations suivantes : emploi de stéroïdes par voie orale, antibiothérapie ou hospitalisation en raison de symptômes respiratoires. Aucun symptôme respiratoire particulier, ni leur durée ne constituaient des critères prédéfinis d'exacerbations et aucun critère ne distinguait une nouvelle exacerbation de la récurrence d'une exacerbation antérieure. Dans les analyses statistiques, une correction a été appliquée pour l'exposition du patient, et l'hétérogénéité résultant des variations entre patients a été prise en compte. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la définition et la classification des exacerbations de MPOC, une définition semblable a été utilisée dans d'autres études cliniques sur la MPOC.

Au total, 1834 patients atteints de MPOC ont été randomisés et ont reçu un traitement. L'âge moyen des patients était de 64 ans et 23 % des patients admis étaient des femmes. Dans les deux études, le VEMS moyen avant bronchodilatation au départ était de 0,99 L, ou 36 % de la valeur prédite. Avant l'admission, 26 % (étude 0629) et 48 % (étude 0670) des patients prenaient des corticostéroïdes par inhalation à une dose quotidienne moyenne de 850 µg environ.

Les deux essais ont montré que chez les patients atteints de MPOC, les améliorations produites par SYMBICORT étaient significativement supérieures sur le plan statistique à celles produites par le placebo pour les variables suivantes : VEMS après bronchodilatation, nombre d'exacerbations modérées à graves, DEP du matin et du soir, scores totaux des symptômes de MPOC, réveils nocturnes dus aux symptômes de MPOC, qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) et utilisation d'agonistes bêta₂ à action brève.

SYMBICORT s'est également révélé significativement supérieur sur le plan statistique au budésonide en ce qui a trait au VEMS après bronchodilatation, au DEP du matin et du soir et à l'utilisation d'agonistes bêta₂ à action brève.

Par comparaison au formotérol, SYMBICORT a procuré une réduction significative de 23 % ($p = 0,043$) dans l'étude 0629 et de 26 % ($p = 0,015$) dans l'étude 0670 du taux d'exacerbations modérées à graves (Tableau 5). Dans l'étude 0629, le nombre moyen d'exacerbations modérées à graves par année-patient était de 1,42 sous SYMBICORT, de 1,84 sous formotérol et de 1,87 sous placebo. Comparativement au formotérol, le traitement avec SYMBICORT a réduit le taux d'exacerbations de 0,42 exacerbation/année-patient. De même, dans l'étude 0670, le nombre moyen d'exacerbations modérées à graves par année-patient était de 1,38 sous SYMBICORT, de 1,85 sous formotérol et de 1,80 sous placebo. Comparativement au formotérol, le traitement par SYMBICORT a réduit le taux d'exacerbations de 0,47 exacerbation/année-patient. Par comparaison au formotérol, SYMBICORT a produit une amélioration statistiquement significative du VEMS après bronchodilatation ($p = 0,002$) dans l'étude 0670, mais pas dans l'étude 0629 ($p = 0,487$). SYMBICORT a également procuré une amélioration statistiquement significative de -3,3 unités ($p = 0,014$) du score total au SGRQ comparativement au formotérol dans l'étude 0670, mais non dans l'étude 0629 (-0,34 unités, $p = 0,816$).

Tableau 5 **Résumé des résultats principaux des études 0629 et 0670 sur la MPOC**

		SYMBICORT vs placebo	SYMBICORT vs formotérol	Formotérol vs placebo
Améliorations du VEMS après la dose				
Étude 0629	Rapport moyen, %, (IC à 95 %)	114,91 (110,96 – 119,06)	101,25 (97,76 – 104,86)	113,52 (109,54 – 117,65)
	Valeur p	< 0,001	0,487	< 0,001
Étude 0670	Rapport moyen, %, (IC à 95 %)	114,09 (110,45 – 117,84)	105,36 (101,99 – 108,84)	108,28 (104,75 – 111,94)
	Valeur p	< 0,001	0,002	< 0,001
Réductions des exacerbations modérées à graves				
Étude 0629	Rapport des taux ^a (IC à 95 %)	0,758 (0,586 – 0,981)	0,771 (0,599 – 0,992)	0,984 (0,770 – 1,257)
	Réduction/patient-année	0,45	0,42	-
	Valeur p	0,035	0,043	0,895
Étude 0670	Rapport des taux ^a (IC à 95 %)	0,764 (0,600 – 0,973)	0,745 (0,587 – 0,945)	1,026 (0,813 – 1,295)
	Réduction/patient-année	0,42	0,47	-
	Valeur p	0,029	0,015	0,828
Améliorations de la qualité de vie liée à la santé : variation du score total au SGRQ^b				
Étude 0629	Différence moyenne par rapport au départ	-3,88	-0,34	-3,54
	Valeur p	0,009	0,816	0,018
Étude 0670	Différence moyenne par rapport au départ	-7,46	-3,33	-4,13
	Valeur p	< 0,001	0,014	0,002

^a Modèle de régression de Poisson^b St. George's Respiratory Questionnaire

Dans les deux études, des réactions indésirables associées à SYMBICORT sont décrites (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques, MPOC).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animal

Les propriétés pharmacocinétiques du budésonide et du fumarate de formotérol dihydraté après plusieurs doses ont été déterminées en mesurant les concentrations plasmatiques de chaque substance lorsqu'elles étaient inhalées seules ou ensemble, dans le cadre d'études de toxicité menées chez le rat et le chien. Chez ces deux espèces, rien n'a indiqué que l'administration simultanée de ces substances altérait l'exposition au budésonide et au fumarate de formotérol dihydraté ou leur cinétique.

Humain

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique systémique de SYMBICORT ont été examinées chez des adultes volontaires sains, lors d'études avec doses répétées. La tolérabilité et la pharmacodynamique systémique de doses supérieures à la dose maximale recommandée ont été étudiées chez des asthmatiques, lors d'études avec doses répétées.

Pharmacodynamique : Dans les études pharmacodynamiques, la cortisolémie, un marqueur de l'adaptation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), a été évaluée une seule fois, le matin. L'ASC de la cortisolémie pendant 24 heures a aussi été mesurée. La cortisolémie matinale n'était pas différente que l'on ait administré SYMBICORT ou l'association libre du budésonide et du formotérol. La mesure de l'ASC de la cortisolémie sur 24 heures a décelé des différences dans l'adaptation de l'axe HHS que la cortisolémie matinale n'avait pas décelées. Selon l'ASC, le taux de cortisol était 9 % plus faible avec SYMBICORT qu'avec le budésonide seul ou l'association libre du budésonide et du formotérol. Comme la différence était la même, que du formotérol ait été administré ou non, la plus grande activité générale de SYMBICORT n'est pas attribuée à une interaction générale entre le budésonide et le formotérol. On estime que la biodisponibilité accrue du budésonide contenu dans SYMBICORT a peu d'importance clinique, à la dose recommandée.

L'étude de tolérabilité a montré que la kaliémie moyenne sur 12 heures n'était pas différente, que l'on administre le formotérol seul ou SYMBICORT à des doses atteignant 2800/84 µg de budésonide/formotérol. De plus, à cette dose, il n'y avait pas de différences dans la tension artérielle, les intervalles QT et QTc, et la lactatémie.

Pharmacocinétique : Les biodisponibilités générales du budésonide et du formotérol administrés sous forme de SYMBICORT correspondent à des biodisponibilités pulmonaires égales à environ 48 % (budésonide) et 46 % (formotérol) de la dose délivrée. Le budésonide et le formotérol sont rapidement absorbés, aussi bien après l'administration de SYMBICORT qu'après celle de chaque médicament seul. En moyenne, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum dans les 10 minutes qui suivent l'inhalation.

TOXICOLOGIE

Pour des renseignements complets sur la toxicologie du budésonide et du fumarate de formotérol dihydraté, veuillez consulter les monographies de PULMICORT[®] TURBUHALER[®] et d'OXEZE[®] TURBUHALER[®].

Toxicité à long terme

La toxicité générale après l'administration répétée de budésonide et de formotérol en association a été étudiée chez le rat et le chien après inhalation.

Tableau 6 : Résumé des résultats des études sur la toxicité de doses répétées

Espèce	Voie et durée	Traitement	Dose (µg/kg)	Résultats et observations
Rat	inhalation 13 sem.	budésonide	72	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - diminution du gain pondéral - augmentation de l'hémoglobine (femelles) et du nombre de globules rouges (mâles) - diminution du nombre de globules blancs, de lymphocytes et d'éosinophiles - augmentation du taux d'urée et de phosphatase alcaline (mâles) - réduction du poids du thymus et augmentation du poids des reins et du cœur - atrophie du thymus - baisse de l'incidence de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate (mâles)
		formotérol	2,25	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - légère augmentation du gain pondéral - diminution du nombre de globules blancs (femelles) - augmentation de la glycémie (femelles) et du taux de phosphatase alcaline et de phosphate (mâles) - augmentation du poids des poumons (mâles) et des reins (femelles)

Espèce	Voie et durée	Traitement	Dose (µg/kg)	Résultats et observations
		budésonide/ formotérol	2,35/0,14 11,5/0,63 54/2,8	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - diminution liée à la dose du gain pondéral (effet significatif à la dose élevée) - légère diminution de la consommation alimentaire (à la dose élevée) - augmentation de l'hémoglobine (à la dose élevée) - diminution liée à la dose du nombre de globules blancs, de lymphocytes et d'éosinophiles (effet le plus prononcé chez les femelles recevant la dose élevée) - augmentation du taux d'urée, de potassium, de phosphatase alcaline et de phosphate (mâles) - augmentation du pH urinaire (femelles recevant la dose élevée) - augmentation du poids des reins (femelles), des poumons (mâles) et du cœur (femelles) - diminution liée à la dose du poids du thymus - atrophie du thymus (à la dose élevée) - baisse de l'incidence de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate (mâles)
Chien	inhalation 13 sem.	budésonide	48,5	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - réduction du gain pondéral - légère diminution du nombre de lymphocytes - légère augmentation du taux plasmatique de protéines totales, de cholestérol et de phosphatase alcaline - légère diminution de la glycémie - inhibition de la libération de cortisol médiée par l'ACTH - diminution du poids des surrénales et du thymus et légère diminution du poids des poumons (mâles) - augmentation du poids de la rate (mâles et femelles) et du foie (femelles) - légère diminution du poids des poumons (mâles seulement) - atrophie marquée ou grave du thymus - atrophie marquée ou grave de la zone fasciculée de la corticosurrénale - minime ou légère déplétion lymphoïde dans la rate (femelles)

Espèce	Voie et durée	Traitement	Dose (µg/kg)	Résultats et observations
		formotérol	2,65	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - tachycardie passagère, légère ou modérée, une heure après l'administration - légère hausse du nombre de neutrophiles - légère baisse de la glycémie (femelles) - légère augmentation de la cholestérolémie (femelles) - légère diminution du poids des surrénales, du thymus et des poumons (mâles) - augmentation du poids de la rate (mâles et femelles) et du foie (femelles)
		budésonide/ formotérol	2,05/0,105 9,8/0,5 49,5/2,7	<ul style="list-style-type: none"> - aucune mort ni aucun signe clinique indésirable - réduction du gain pondéral (à la dose modérée chez les mâles et à la dose élevée chez les deux sexes) - tachycardie passagère, légère ou modérée, une heure après l'administration (dose élevée) - légère diminution du nombre de lymphocytes - légère augmentation du taux plasmatique de protéines totales, de cholestérol et de phosphatase alcaline - légère diminution de la glycémie - inhibition liée à la dose de la libération de cortisol médiée par l'ACTH (aux doses moyenne et élevée) - diminution liée à la dose du poids des surrénales et du thymus - augmentation du poids de la rate (aux doses faible et moyenne) et du foie (femelles) - légère diminution du poids des poumons (mâles) - atrophie du thymus (marquée ou grave à la dose élevée, minime ou légère aux deux autres doses, sauf chez un animal dont l'atrophie était marquée) - atrophie liée à la dose de la zone fasciculée de la corticosurrénale (marquée ou grave à la dose élevée, minime ou légère à la dose moyenne, minime à la dose faible) - minime ou légère déplétion lymphoïde dans la rate (aux doses moyenne et élevée chez les mâles)

Chez le rat, l'administration quotidienne par inhalation nasale seulement de budésonide, de formotérol ou de l'association budésonide + formotérol à des doses inhalées totalisant jusqu'à 73, 2,3 + 51 et 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ respectivement pendant 3 mois a produit divers effets sur le poids corporel, les paramètres de pathologie clinique, le poids des organes et les constatations histopathologiques. Les changements observés étaient peu intenses et conformes à un traitement avec un agoniste bêta ou un glucocorticoïde. La comparaison des effets des doses élevées de budésonide et de formotérol administrés seuls et de ceux de la dose élevée de l'association budésonide + formotérol n'a pas révélé de différences évidentes.

L'administration quotidienne d'une poudre SYMBICORT par inhalation à des chiens, pendant 13 semaines, à des doses inhalées totalisant jusqu'à 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ de budésonide + 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ de formotérol n'a donné lieu à aucun signe de toxicité générale importante. Les changements observés étaient considérés comme des effets de classe normalement prévisibles d'un glucocorticostéroïde et d'un agoniste bêta par inhalation. Il n'y avait aucun signe de toxicité générale imprévue et aucun signe de toxicité locale ou d'irritation des voies respiratoires. Les données toxicocinétiques ont montré que les animaux avaient été exposés par voie générale au budésonide et/ou au formotérol et que l'exposition était liée à la dose. La comparaison des effets des doses élevées de budésonide et de formotérol administrés seuls et de ceux de la dose élevée de SYMBICORT n'a pas révélé de différences significatives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aalbers R, Backer V, Kava T, *et al.* Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:225-40.
2. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Tolerability of a high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:147-51.
3. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:139-47.
4. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on airway effector cells. In: Beta2-agonists in asthma treatment. Pauwels R, O'Byrne PM (eds). *Lung biology in health and disease*. Published in: Marcel Dekker, New York, 1997:35-66.
5. Bateman ED, Bantje TA, Joao Gomes M, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler improves asthma control more effectively than a higher dose of fluticasone. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 33):21s, abstract P261.
6. Blais L, Suissa S, Boivin J-F, *et al.* First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998;53:1025-9.
7. Boulet LP, Bai TR, Becker A, *et al.* What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? *Can Respir J* 2001;8 Suppl A:5A-27A.
8. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, *et al.* Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999;161:S1-61.
9. Buhl R, Creemers JPHM, Vondra V, *et al.* Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2003;97:323-30.
10. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z *et al.* Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22: 912-919 and Author's correction: *Eur Respir J* 2004;24:1075 (appelé étude 670 dans la monographie).
11. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ *et al.* Outcomes for COPD pharmacological trials - from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416-68.
12. De Blic J, Kuusela A-L. Formoterol dry powder capsules for inhalation in children with asthma treated over one year. *Eur Respir J* 1995;8(Suppl 19):14s.

13. Ekström T, Ringdal N, Sobradillo V, *et al.* Low-dose formoterol Turbuhaler[®] (Oxis[®]) b.i.d., a three month placebo-controlled comparison with terbutaline (q.i.d.). *Respir Med* 1998;92:1040-5.
14. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, *et al.* Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
15. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117:440-6.
16. Horn CR, Clark TJ, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990;84:67-70.
17. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, *et al.* Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort[®]) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006;11:276-86.
18. Källén B, Rydhström H, Åberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-5.
19. Ketchell RI, Jensen MW, Spina D, *et al.* Dose-related effects of formoterol on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and histamine. *Eur Respir J* 2002;19:611-6.
20. Kips J, O'Connor B, Inman M, *et al.* A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:996-1001.
21. Kuna P, Creemers JP, Vondra V, *et al.* Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. *Resp Med* 2006 (in press).
22. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, *et al.* Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996;312:748-52.
23. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, *et al.* Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123(5):1480-7.
24. Malolepszy J, Böszörményi Nagy G, Selroos O, *et al.* Safety of formoterol Turbuhaler[®] at cumulative dose of 90 mcg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J* 2001;18:928-34.

25. Nelson HS, Weiss, ST, Bleecker ER, *et al.* and SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. CHEST, 2006;129:15-26.
26. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, *et al.* Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma The OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1392-7.
27. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, *et al.* Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-36.
28. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. Can Respir J 2007;14:5B-32B.
29. Monographie d'Oxeze[®], AstraZeneca Canada Inc.
30. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, *et al.* Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. Pulm Pharmacol Ther 2001;14:29-34.
31. Palmqvist M, Ibsen T, Mellén A, *et al.* Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:244-9.
32. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337:1405-1411.
33. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, *et al.* Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006;368:744-53.
34. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind trial. Chest 2006;129:246-56.
35. Ringdal N, Derom E, Wahlin-boll E, *et al.* Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler. Respir Med 1998;92:1017-21.
36. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, *et al.* Budesonide /formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract 2002;56:427-33.
37. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. J Allergy Clin Immunol 1999;103: S330-S336.

38. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
39. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81 and Author's correction in: *Eur Respir J* 2003;21:912 (appelé étude 629 dans la monographie).
40. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:342-50.
41. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, *et al.* Exacerbations of asthma: A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160, 594-9.
42. Tötterman KJ, Huhti L, Sutinen E, *et al.* Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler[®] for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;12:573-9.
43. Van der Molen T, Postma DS, Turner MO, *et al.* Effects of the long acting beta-agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997;52:535-9.
44. Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PB, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine induced moderate-to-severe bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:89-95.
45. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, *et al.* Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
46. Vermeulen JH, Simon G, Tal A. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves lung function in asthmatic children aged 4-17 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):A851.
47. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, *et al.* Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001;18:262-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr SYMBICORT® TURBUHALER®

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en poudre pour inhalation

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SYMBICORT TURBUHALER et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYMBICORT TURBUHALER. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait être nocif pour elle, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT

SYMBICORT TURBUHALER contient un mélange de budésonide et de formotérol pour le traitement de l'asthme chez les adultes et les enfants (de 12 ans et plus) ainsi que le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez les adultes (c.-à-d. 18 ans et plus).

Asthme

L'asthme est une maladie chronique des poumons causée par de l'inflammation entraînant un rétrécissement des voies respiratoires et une augmentation de la production de mucus. Des symptômes tels que oppression thoracique, respiration sifflante, toux et difficulté à respirer sont courants. Ces symptômes deviennent plus prononcés durant les périodes d'aggravation de la maladie ou durant une crise d'asthme causée par le rétrécissement des voies respiratoires.

SYMBICORT TURBUHALER ne doit être utilisé que lorsque votre médecin a décidé que les autres médicaments contre l'asthme (c.-à-d. glucocorticostéroïdes par inhalation accompagnés d'un médicament de secours au besoin) ne vous aident pas assez, ou lorsque vous avez besoin de deux médicaments d'entretien pour maîtriser votre asthme. SYMBICORT TURBUHALER ne doit pas être le premier médicament que vous prenez, à moins d'indication contraire de votre médecin.

MPOC

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est également appelée bronchite chronique ou emphysème. La MPOC est une maladie chronique des poumons causée principalement par le tabagisme. La MPOC entraîne le rétrécissement et une inflammation persistante des voies respiratoires, une augmentation

de la production de mucus et des lésions des poumons. Ces effets entraînent des difficultés à respirer et une sensation d'essoufflement. Les symptômes tels que la toux, l'essoufflement, la production de mucus et la respiration sifflante peuvent s'intensifier durant les périodes d'aggravation de la maladie.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

Le budésonide est un corticostéroïde qui réduit et prévient l'inflammation des voies respiratoires. Le formotérol élargit les voies respiratoires en relâchant les muscles qui les entourent, ce qui facilite la respiration. Cet effet commence 1 à 3 minutes après l'inhalation du médicament et dure jusqu'à 12 heures. Quand vous inspirez par l'embout buccal de l'inhalateur, le médicament suit l'air inspiré jusqu'aux poumons.

L'utilisation régulière de SYMBICORT TURBUHALER soulage, pendant 24 heures, ou prévient les symptômes comme l'essoufflement chez les patients atteints d'asthme, de MPOC ou d'une maladie semblable (voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Si vous êtes allergique au budésonide, au formotérol ou au lactose inhalé.

INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

SYMBICORT TURBUHALER est un inhalateur de poudre sèche qui contient du fumarate de formotérol dihydraté et du budésonide.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Lactose (peut contenir des protéines du lait).

FORMES PHARMACEUTIQUES

SYMBICORT TURBUHALER est offert en deux concentrations :

SYMBICORT **100** TURBUHALER (100/6 µg de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté par dose),

SYMBICORT **200** TURBUHALER (200/6 µg de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté par dose).

SYMBICORT **100** TURBUHALER et SYMBICORT **200** TURBUHALER sont disponibles en inhalateurs de 60 ou de 120 doses.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde importantes pour les patients asthmatiques

Le formotérol, l'un des médicaments contenus dans SYMBICORT TURBUHALER, peut augmenter le risque de décès lié à l'asthme. Il peut accroître le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Par conséquent :

- Votre médecin évaluera votre maîtrise de l'asthme à intervalles réguliers. SYMBICORT TURBUHALER ne

doit être utilisé que lorsque votre médecin estime que les autres médicaments contre l'asthme (p. ex., des glucocorticostéroïdes en inhalation avec un médicament de secours au besoin) ne vous aident pas suffisamment, ou que vous avez besoin de deux médicaments d'entretien pour maîtriser votre asthme.

- SYMBICORT TURBUHALER ne doit pas être le premier médicament que vous utilisez, à moins que votre médecin ne vous l'ait conseillé.

Pour toute inquiétude relativement à l'emploi de SYMBICORT TURBUHALER, consultez votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SYMBICORT TURBUHALER dans les cas suivants :

- Si vous avez présentement ou avez eu dans le passé des problèmes de santé, en particulier un problème avec votre cœur, un taux élevé de sucre dans le sang (diabète), un faible taux de potassium ou un trouble de la glande thyroïde, ou si vous souffrez de convulsions (épilepsie).
- Si vous avez un grave problème de foie (p. ex. cirrhose).
- Si vous prenez d'autres médicaments (prescrits ou non). Certains types de médicaments, comme les bêta-bloquants (des médicaments pour des maladies cardiaques [propranolol], l'hypertension artérielle [aténolol] ou des gouttes pour les yeux [timolol]) peuvent réduire ou bloquer l'effet de SYMBICORT TURBUHALER quand ils sont pris en même temps. Aussi, certains médicaments pour des infections fongiques (kétoconazole, itraconazole) ou le ritonavir (médicament pour traiter l'infection au VIH ou le sida) peuvent modifier l'effet de SYMBICORT TURBUHALER.
- Si vous prenez des médicaments à base de stéroïdes ou en avez pris au cours des derniers mois.
- Si vous avez déjà eu une mauvaise réaction, ou une réaction inhabituelle ou allergique au budésonide, au formotérol ou au lactose, ou à d'autres médicaments utilisés pour des troubles respiratoires.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec SYMBICORT TURBUHALER : bêta-bloquants (propranolol, aténolol, timolol), kétoconazole, itraconazole, ritonavir.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La dose de SYMBICORT TURBUHALER varie d'une personne à l'autre. Vous devez suivre le traitement régulièrement (tous les jours), même si vous n'avez aucun symptôme.

Suivez les directives du médecin à la lettre. Le traitement de l'asthme et de la MPOC varie d'une personne à l'autre. Votre traitement peut donc différer des renseignements contenus dans cette notice.

Patients asthmatiques

Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT pour traiter une crise d'asthme.

Pour le traitement de l'asthme, votre médecin vous indiquera de prendre SYMBICORT TURBUHALER de l'une des deux façons suivantes : comme traitement d'entretien avec SYMBICORT, ou comme traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT. Chaque plan de traitement est décrit ci-dessous.

Traitement d'entretien de l'asthme par SYMBICORT

Vous prenez une dose d'entretien quotidienne régulière de SYMBICORT TURBUHALER. En plus, vous utilisez un inhalateur distinct qui contient un bronchodilatateur à action rapide (médicament qui dégage les voies respiratoires) pour soulager les symptômes d'asthme. Donc, vous employez deux inhalateurs distincts.

Adultes et adolescents (de 12 ans et plus)

- 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose d'entretien maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.
- ou
- 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose d'entretien maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

Ayez toujours votre bronchodilatateur à action rapide (traitement de secours) à portée de la main pour soulager les symptômes.

Durant les périodes d'aggravation de l'asthme, la dose peut être augmentée temporairement jusqu'à un maximum de 4 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER ou de SYMBICORT **200** TURBUHALER, 2 fois par jour.

NE dépassez PAS la dose prescrite par le médecin.

Traitement d'entretien et de secours avec SYMBICORT (SMART® de SYMBICORT) pour l'asthme

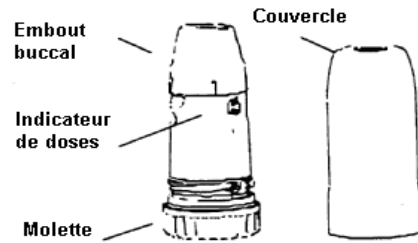
Vous prenez une dose d'entretien quotidienne régulière de SYMBICORT TURBUHALER et utilisez aussi SYMBICORT TURBUHALER quand vous avez besoin de doses additionnelles pour soulager les symptômes d'asthme. **Donc, vous avez toujours SYMBICORT TURBUHALER à portée de la main pour soulager les symptômes.**

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

- 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER 2 fois par jour ou 2 inhalations 1 fois par jour. Vous devez prendre 1 inhalation additionnelle au besoin si vous ressentez des symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, prenez une autre inhalation. Pas plus de 6 inhalations ne doivent être prises en une seule occasion. La dose maximale recommandée est de 8 inhalations par jour.

ou

- 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER 2 fois par jour ou 2 inhalations 1 fois par jour. Vous devez prendre 1 inhalation additionnelle au besoin si vous ressentez des symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, prenez une autre inhalation. Pas plus de 6 inhalations ne doivent être prises en une seule occasion. La dose maximale recommandée est de 8 inhalations par jour.



Ayez toujours SYMBICORT TURBUHALER à portée de la main. Vous devez utiliser des doses additionnelles au besoin pour soulager vos symptômes d’asthme, y compris durant les périodes où votre asthme s’aggrave.

Ne dépassez pas le nombre maximum total d’inhalations par jour (8 inhalations/jour). Si vous dépassez 8 inhalations/jour, veuillez obtenir une évaluation médicale.

Patients atteints de MPOC

Pour le traitement d’entretien de la MPOC, votre médecin vous indiquera de prendre SYMBICORT TURBUHALER de la façon suivante :

Adultes (18 ans et plus)

- 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER 2 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT pour traiter une crise de MPOC.

A. Préparation d’un nouvel inhalateur

Avant d’utiliser SYMBICORT TURBUHALER pour la première fois, il est important de lire les instructions ci-dessous et de les suivre à la lettre.

TURBUHALER est un inhalateur qui libère de très petites quantités de poudre. Quand vous inspirez avec l’inhalateur TURBUHALER, la poudre est acheminée aux poumons. Par conséquent, vous devez **inhaler vivement et profondément** par l’embout buccal.

SYMBICORT TURBUHALER est **très** facile à utiliser.

Si vous suivez les instructions ci-dessous, vous recevrez une dose de médicament.

Préparation avant d’utiliser un nouvel inhalateur pour la première fois

Avant d’utiliser un inhalateur pour la première fois, il faut le préparer. Il n’est pas nécessaire de le préparer une deuxième fois, même si l’inhalateur n’est pas utilisé régulièrement.

1. Dévissez et enlevez le couvercle. Il se peut que vous entendiez un léger bruit. C’est normal.
2. Tenez l’inhalateur à la verticale, la molette rouge vers le bas (fig. 1). Tournez la molette rouge le plus loin possible dans une direction, puis le plus loin possible dans l’autre direction. Répétez cette étape.

Figure 1

Figure 2



'déclic'



B. Mode d’emploi de l’inhalateur

Pour administrer une dose, il suffit de suivre les instructions ci-dessous.

Dévissez et enlevez le couvercle. Il se peut que vous entendiez un léger bruit. C’est normal.

TOURNER Tenez l'inhalateur à la verticale, la molette rouge vers le bas (fig. 1). Ne tenez pas l'inhalateur par l'embout buccal quand vous tournez la molette. Pour charger une dose, **tournez la molette le plus loin possible dans une direction, puis le plus loin possible dans l'autre direction.**

Un «déclic» se fera entendre à un moment donné. L'inhalateur est maintenant prêt à utiliser. **Expirez. N'expirez pas** dans l'embout buccal.

INHALER Placez doucement l'embout buccal entre les dents. Refermez les lèvres et **inspirez vivement et profondément** par la bouche (fig. 2). Il se peut que vous ne goûtiez pas le médicament ni n'en ressentiez le contact lorsque vous inhalez. C'est normal. Ne mordillez pas l'embout buccal.

Avant d'expirer, retirez l'inhalateur de la bouche.

Si plus d'une dose a été prescrite, répétez les étapes ci-dessus.

Revissez le couvercle.

Si vous échappez ou agitez accidentellement l'inhalateur SYMBICORT TURBUHALER, ou si vous expirez dedans après avoir chargé une dose, la dose sera perdue. Il faut alors en charger une autre et l'inhaler.

Remarque : N'expirez jamais dans l'embout buccal. Revissez toujours le couvercle après l'emploi. N'essayez pas d'enlever l'embout buccal ou de le faire tourner; il est fixé à l'inhalateur et ne doit pas être enlevé.

Étant donné que la quantité de poudre libérée est très petite, vous pouvez ne pas goûter ni sentir le médicament après l'inhalation. Toutefois, si vous avez suivi les instructions, vous pouvez être certain qu'une dose a été inhalée.

Arrêt de SYMBICORT TURBUHALER

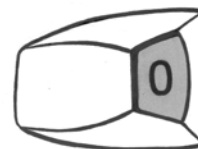
Consultez votre médecin pour savoir comment arrêter graduellement de prendre votre médicament, si nécessaire. Il est important de ne pas arrêter soudainement de prendre SYMBICORT TURBUHALER, car des effets indésirables risquent de survenir.

Nettoyage : Nettoyez l'extérieur de l'embout buccal une fois par semaine avec un papier-mouchoir sec. N'utilisez jamais d'eau ni un autre liquide pour le nettoyer. Si du liquide pénètre dans l'inhalateur, celui-ci risque de mal fonctionner.

Quand il est temps d'utiliser un nouvel inhalateur

SYMBICORT TURBUHALER est muni d'un indicateur de doses. L'indicateur de doses vous indique combien de doses il reste dans l'inhalateur. L'indicateur de doses bouge lentement chaque fois que vous chargez une dose. Chaque 20^e dose est indiquée par un

numéro, et chaque 10^e dose est indiquée par un tiret. Quand le chiffre «0» sur fond rouge atteint le milieu de la fenêtre repère, il est temps de jeter l'inhalateur. Le bruit que l'on entend quand on agite l'inhalateur est produit par le dessiccateur (agent qui protège contre l'humidité), et non par le médicament. SYMBICORT TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.



L'indicateur de doses montre qu'il est temps de commencer un autre inhalateur

SURDOSAGE

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les signes et symptômes les plus susceptibles de survenir après un surdosage sont les tremblements, les maux de tête et des battements de cœur rapides.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose de SYMBICORT TURBUHALER, prenez-la le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire normal.

Ne doublez jamais la dose de SYMBICORT TURBUHALER pour rattraper une dose oubliée. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, SYMBICORT peut causer des réactions indésirables, les effets secondaires. La plupart des patients ne ressentent aucun effet secondaire lorsqu'ils prennent SYMBICORT.

Les effets secondaires signalés le plus souvent avec SYMBICORT sont les maux de tête, la sensation de cœur qui bat, la toux, l'irritation de la bouche et/ou de la gorge et l'enrouement.

Les effets secondaires signalés moins fréquemment avec SYMBICORT sont la nausée, les difficultés à dormir, l'agitation ou la nervosité, les étourdissements et les crampes musculaires.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous préoccupe, n'arrêtez pas le traitement, mais parlez-en à votre médecin.

D'autres effets secondaires ont été signalés rarement, soit éruption cutanée et ecchymoses (bleus), démangeaisons, enflure du visage, intensification de l'oppression thoracique, douleur thoracique, dépression ou troubles du comportement, et taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie).

Dites à votre médecin si vous êtes exposé à la varicelle ou à la rougeole quand vous prenez ce médicament, car vous risquez davantage de contracter une infection.

Si vous avez pris des corticostéroïdes par voie orale pour traiter votre asthme et que vous éprouvez soudainement une crise d'asthme grave en commençant à prendre SYMBICORT TURBUHALER, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes asthmatique, vous devez AVERTIR VOTRE MÉDECIN dans les cas suivants :

- Votre asthme n'est pas soulagé aussi bien ou aussi longtemps que d'habitude. Vous n'êtes plus soulagé «comme d'habitude» si vous notez une intensification de la respiration sifflante, de la toux, de l'oppression thoracique ou de l'essoufflement.
- Vous dépassez le maximum d'inhalations quotidiennes (8 inhalations par jour).
- Vous augmentez constamment l'usage de votre traitement de secours à action rapide.
- Vos symptômes vous réveillent la nuit.
- Votre débitmètre de pointe indique une valeur de 60 à 80 % de votre maximum personnel ou de la valeur prédite.

Ces signes peuvent indiquer que l'asthme s'aggrave. Votre médecin pourrait ajuster votre traitement.

Vous devez AVERTIR IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN ou vous rendre à l'hôpital le plus proche si vous remarquez un des signes d'alarme suivants :

- **Aggravation soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante peu après l'administration du médicament à action rapide.**
- **Absence de soulagement par des doses additionnelles du médicament de secours à action rapide.**
- **Mesure du débitmètre de pointe inférieure à 60 % de la valeur prédite ou de votre maximum personnel.**
- **Essoufflement au repos.**
- **Pouls dépassant 120 battements à la minute.**

Si vous êtes atteint de MPOC, vous devez AVERTIR IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN si vous remarquez un des signes d'alarme suivants, qui pourraient indiquer une aggravation de votre état :

- **Aggravation inhabituelle de l'essoufflement, de la toux, de la fatigue ou de la respiration sifflante.**
- **Couleur, quantité, consistance ou viscosité inhabituelles des expectorations.**

- **Symptômes de rhume de poitrine ou d'oppression thoracique (c.-à-d. indications d'une infection des voies respiratoires).**
- **Enflure inexpliquée.**
- **Fièvre inexpliquée.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Respiration sifflante accrue ou oppression thoracique ou respiration laborieuse (signe de bronchospasme) immédiatement après l'inhalation de SYMBICORT			√
Rare	Réactions d'hypersensibilité Éruption cutanée ou autre effet sur la peau ou dans les yeux, démangeaisons ou fièvre			√
	Réactions allergiques Enflure des lèvres, du visage ou du cou accompagnée d'une respiration laborieuse, d'une difficulté à parler et à avaler (signes d'un œdème de Quincke) et d'une réaction anaphylactique			√
	Battements cardiaques rapides et irréguliers		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SYMBICORT TURBUHALER, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez SYMBICORT TURBUHALER hors de la portée des enfants.

Revissez le couvercle après avoir utilisé SYMBICORT TURBUHALER. Gardez l'inhalateur à température ambiante (15-30 °C).

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4

SYMBICORT®, SMART® de SYMBICORT, TURBUHALER® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2002, 2009, 2011

Dernière révision : 30 mai 2011

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable que vous soupçonnez être associé à la prise de produits de santé au Programme Canada Vigilance, et ce, de l'une des trois manières suivantes :

- **Faire un rapport en ligne sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Appeler sans frais au 1-866-234-2345**
- **Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :**
 - **le télécopier sans frais au 1-866-678-6789, ou**
 - **l'envoyer par courrier à l'adresse suivante :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

L'étiquette préaffranchie, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse suivante : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements : 1-800-461-3787
Customer Inquiries : 1-800-668-6000