ANSM - Mis à jour le : 28/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 160 microgrammes de budésonide et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela correspond à une dose mesurée de 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

BPCO

Posologie préconisée :

Adultes : 2 inhalations 2 fois par jour.

Populations à risque :

Sujets âgés : pas de recommandations posologiques spécifiques.

Patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques : aucune donnée n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique, est attendue chez les insuffisants hépatiques sévères.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes chez les enfants âgés de 11 ans et moins ni chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, dans le traitement symptomatique de la BPCO.

Mode d'administration

Voie d'administration : voie inhalée.

Instructions pour une utilisation correcte de Symbicort

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

L'utilisation d'une chambre d'inhalation (par exemple AeroChamber Plus Flow ou AeroChamber Plus) avec SYMBICORT (suspension pour inhalation en flacon pressurisé) est généralement recommandé, particulièrement pour les patients qui ont, ou sont susceptibles d'avoir des difficultés à coordonner l'activation du dispositif d'inhalation avec l'inspiration (voir section 5.2).

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

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur,
- si une chambre d'inhalation doit être utilisée, de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information qui est jointe à chaque chambre d'inhalation,
- de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessicant, présent à l'intérieur de l'emballage est endommagé,
- de bien agiter l'inhalateur pendant au moins 5 secondes avant chaque utilisation pour mélanger correctement son contenu,
- d'amorcer l'inhalateur en l'actionnant 2 fois dans l'air ambiant lors de sa première utilisation ou lorsqu'il n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine ou encore s'il est tombé,
- de retirer le capuchon de l'embout buccal avant chaque inhalation,
- de tenir l'inhalateur en position verticale lors de l'inhalation,
- de placer l'embout buccal dans la bouche, puis tout en inspirant lentement et profondément, d'appuyer fermement sur le dispositif pour libérer le médicament. Le patient devra continuer d'inspirer et maintenir l'inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible. Le fait d'inhaler tout en appuyant en même temps sur le dispositif pour le déclencher permet l'inhalation de la substance active,
- d'agiter de nouveau l'inhalateur avant de répéter l'opération,
- de replacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation,

- de se rincer la bouche à l'eau après inhalation de la dose prescrite, afin de diminuer le risque de candidose oro-pharyngée,

- de nettoyer régulièrement l'embout buccal de l'inhalateur, au moins une fois par semaine avec un tissu propre et sec,

- de ne jamais mettre l'inhalateur dans l'eau.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conseils d'administration

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur dit "de secours" pour traiter les symptômes aigus.

Il conviendra de rappeler aux patients de prendre le traitement continu de fond par SYMBICORT RAPIHALER même en l'absence de symptômes.

Afin de prévenir le risque de candidose oro-pharyngée (voir rubrique 4.8), il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque prise du médicament.

Il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avec SYMBICORT RAPIHALER sans avis médical.

Détérioration de la maladie

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant malgré le traitement par SYMBICORT RAPIHALER ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de la BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Remplacement d'une corticothérapie orale

En cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes induite par une corticothérapie préalable par voie générale, il convient de rester vigilant lors de la mise en route d'un traitement par SYMBICORT RAPIHALER.

L'administration de budésonide par voie inhalée permet généralement la diminution du recours aux corticoïdes oraux, cependant, lors du sevrage de la corticothérapie orale, le risque d'inhibition de la fonction surrénalienne peut persister pendant une durée très prolongée. L'administration de budésonide inhalé chez les patients cortico-dépendants ne compense pas une insuffisance cortico-surrénalienne résiduelle qui peut persister pendant une période très prolongée. Dans ce cas, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit être surveillé régulièrement.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par SYMBICORT RAPIHALER, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entrainer la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.

Interactions avec d'autres médicaments

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre leur administration et celle de SYMBICORT RAPIHALER devra être le plus long possible.

Précaution avec certaines pathologies

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

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

Une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée après administration de doses élevées de ?2 mimétiques. L'administration concomitante de ?2 mimétiques avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. Il est recommandé de surveiller la kaliémie dans tous ces cas.

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

L'intérêt de la corticothérapie inhalée devra être réévalué en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongique ou virale des voies aériennes.Une perturbation visuelle peut être signalée lors d'une utilisation systémique et topique de corticoïdes. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles visuels, le patient doit être dirigé vers un ophtalmologiste afin d'évaluer les causes possibles, ce qui peut inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares et des maladies telles que la Choriorétinopathie Séreuse Centrale (CRSC), qui ont été rapportés après utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

Fonction surrénalienne

La corticothérapie orale de supplémentation ne doit pas être arrêtée brusquement.

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

Bronchospasme paradoxal

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation des sifflements bronchiques et une dyspnée immédiatement après la prise. Le bronchospasme paradoxal sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par SYMBICORT et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.8).

Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Il n'a pas été conduit d'étude clinique chez des patients présentant une BPCO et ayant un VEMS pré-bronchodilatateur >50% de la valeur théorique et un VEMS post-bronchodilatateur <70% de la valeur théorique (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (voir rubrique 4.4).

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

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou inhiber les effets du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'administration de bêta-bloquants (y compris en collyres) doit être évitée au cours du traitement par SYMBICORT RAPIHALER.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procaïnamide, de phénothiazine et d'antidépresseurs tricycliques peut favoriser l'allongement de l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque aux ?2 mimétiques.

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Chez l'animal l'administration de glucocorticoïdes à doses élevées mais inférieures aux doses tératogènes pendant la période prénatale a entraîné un risque accru de retard de croissance intra-utérine et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, une modification permanente de la densité en glucorécepteurs, une altération de la recapture des neuromédiateurs et des modifications du comportement.

SYMBICORT RAPIHALER ne sera utilisé chez la femme enceinte que si nécessaire.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

SYMBICORT RAPIHALER contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés avec chacun des principes actifs. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des effets indésirables suite à l'administration concomitante des deux principes actifs. Les évènements les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l'effet ?2 mimétique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont le plus souvent transitoires et régressent lors de la poursuite du traitement.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 et < 1/10), peu fréquents (? 1/1000 et < 1/100), rares (?

1/10 000 et < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oro-pharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que : exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	Très rare	Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes tels que : Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Etourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome
	Peu fréquent	Vision trouble (voir section 4.4)
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	Très rare	Variation de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, dysphonie incluant la raucité de la voix
	Rare	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Nausées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

La survenue de candidoses oropharyngées est liée à un dépôt du médicament sur les muqueuses. Afin de réduire leur risque d'apparition, il doit être recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque dose. En général, la candidose oropharyngée peut être traitée par un antifongique local sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par corticoïde inhalé.

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas (chez moins de 1 personne sur 10 000) se manifestant par une augmentation du sifflement bronchique et une dyspnée à la suite de l'inhalation du produit. Le bronchospasme paradoxal sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par SYMBICORT RAPIHALER et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4).

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

Le traitement par ?2 mimétique peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, glycérol et corps cétoniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en formotérol sont ceux d'une exacerbation des effets ?2 adrénergiques : tremblements, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés de cas isolés sont tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTC, arythmie, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés.

L'administration de 90 microgrammes sur 3 heures chez des patients ayant une obstruction bronchique n'a pas entraîné de conséquences cliniques en termes de sécurité.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : Adrénergiques, médicaments pour inhalation, code ATC : R03AK07.

Mécanisme d'action

SYMBICORT contient 2 principes actifs de mécanisme d'action différents (formotérol et budésonide) exerçant un effet additif sur la diminution des exacerbations de la BPCO.

Effets pharmacodynamiques

Budésonide

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

Formotérol

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs ?2 adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une broncho-constriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et se produit dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet après administration d'une dose unique persiste pendant au moins 12 heures.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, ont été évaluées dans le traitement de la BPCO dans 2 études de 12 mois (Études 001 et 003) et une étude de 6 mois (Étude 002). SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes administré à la dose de 2 inhalations 2 fois par jour a été comparé à la dose correspondante de 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (soit 2 inhalations 2 fois par jour) dans les Études 001, 002 et 003 et la dose correspondante de 200 microgrammes de budésonide (soit 2 inhalations 2 fois par jour) dans l'Étude 002.

Les critères principaux d'évaluation étaient le VEMS pré-dose mesuré avant administration du traitement et le VEMS post-dose, mesuré 1h après l'administration (Études 001 et 002) ainsi que les exacerbations de BPCO (Étude 003). Un total de 4887 patients présentant une BPCO modérée à sévère ont été randomisés dans 3 essais dans lesquels 1178 patients étaient traités par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes. Le critère d'inclusion pour les 3 études était un VEMS pré-bronchodilatateur <50% de la valeur théorique. A l'inclusion, la valeur médiane du VEMS pré-bronchodilatateur était de 39 % de la valeur théorique.

Dans les Études 001 et 002, l'augmentation moyenne du VEMS post-dose était supérieure dans le groupe traité par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes comparativement au placebo (respectivement 180 mL et 170 mL) ainsi que celle du VEMS pré-dose (respectivement 90 mL et 80 mL).

Dans les Études 001 et 002, l'augmentation moyenne du VEMS post-dose dans le groupe traité par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes comparativement au groupe traité par formotérol (respectivement 30 mL et 40 mL) ainsi que celle du VEMS pré-dose (respectivement 40 mL et 40 mL).

Dans l'étude de 12 mois (001), le taux d'exacerbations sévères (définies comme une aggravation de la BPCO nécessitant l'utilisation de corticoïdes oraux et/ou une hospitalisation) était significativement réduit dans le groupe traité par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes de 37 % comparativement au placebo (p<0,001) et de 25 % comparativement au formotérol (p=0,004). Le risque de survenue de la première exacerbation était réduit de 34 % comparativement au placebo (p<0,001) et de 23 % comparativement au formotérol (p=0,015).

Dans les 2 études, la dyspnée, la consommation quotidienne de bronchodilatateurs utilisés en traitements dits "de secours", les réveils nocturnes et la qualité de vie en relation avec l'état de santé (mesurée à l'aide du score total du questionnaire respiratoire de St-George) étaient significativement améliorés dans le groupe Symbicort comparativement au groupe placebo.

Des mesures répétées du VEMS sur 12 heures ont été réalisées dans des sous-groupes de patients dans les 2 Études 001 et 002. Le temps médian d'apparition de la bronchodilatation (>15% d'amélioration du VEMS) était de 5 minutes dans le groupe de patients recevant du SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes. L'amélioration maximale du VEMS survenait approximativement au bout de 2 heures après l'administration et l'effet bronchodilatateur post-dose était généralement maintenu pendant 12 heures.

Dans une deuxième étude de 12 mois (003), Le nombre d'exacerbations sévères était significativement réduit de 35% dans le groupe traité par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes comparativement au formotérol (p<0,001) et le risque de première exacerbation était réduit de 21% (p=0,026).

Le traitement a été bien toléré. L'évaluation de la tolérance des 3 essais a révélé un profil de sécurité pour SYMBICORT RAPIHALER qui correspondait à celui de SYMBICORT TURBUHALER ainsi qu'à celui du budésonide et du formotérol administré seul.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes chez les enfants ou adolescents dans le traitement symptomatique de la BPCO.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, à la dose de 2 ou 4 inhalations 2 fois par jour pendant 5 jours chez des sujets sains, la concentration plasmatique du budésonide a augmenté en moyenne proportionnellement à la dose. Le taux d'accumulation dans le groupe ayant reçu 2 inhalations 2 fois par jour était de 1,32 pour le budésonide et de 1,77 pour le formotérol.

Dans une étude en dose unique, 12 inhalations de SYMBICORT 100/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, ont été administrées à des patients présentant une BPCO. Le pic de concentration plasmatique moyen de 3,3 nmol/L de budésonide a été atteint 30 minutes après l'administration et le pic de concentration plasmatique moyen de 167 pmol/L de formotérol a été rapidement atteint en 15 minutes après l'administration.

Dans une étude en dose unique, 8 inhalations de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et de SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes (soit une dose totale de 1280/36 microgrammes) ont été administrées à des volontaires sains. Les concentrations sanguines de principes actifs étaient comparables entre SYMBICORT RAPIHALER, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, et SYMBICORT TURBUHALER. L'aire sous la courbe du budésonide mesuré après administration de SYMBICORT RAPIHALER, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, correspondait à 90% de celle du comparateur SYMBICORT TURBUHALER. L'aire sous la

courbe du formotérol, après administration de SYMBICORT RAPIHALER, (suspension pour inhalation en flacon pressurisé, correspondait à 116 % de celle du comparateur SYMBICORT TURBUHALER.

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

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

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50% pour le formotérol et 90% pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide.

Biotransformation

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

Élimination

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

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal, avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

Les études de reproduction menées avec le formotérol chez l'animal, ont mis en évidence une tendance à la réduction de la fertilité du rat mâle lorsque l'exposition systémique était élevée. Des pertes implantatoires, une diminution du taux de survie post-natale précoce ainsi qu'une diminution du poids de naissance ont également été observés lorsque les expositions systémiques étaient très supérieures à celles observées en clinique. Ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme.

Les données précliniques sur le gaz propulseur HFA 227 ne contenant pas de CFC ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administrations de doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de la toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Apaflurane (HFA 227)

Povidone

Macrogol 1000

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est contenue dans une cartouche recouverte intérieurement d'aluminium et dotée d'une valve doseuse et d'un indicateur de doses. Le flacon est placé dans un inhalateur en plastique rouge muni d'un embout buccal en plastique blanc recouvert d'un capuchon de couleur grise. Après le premier amorçage, chaque inhalateur délivre 120 inhalations (bouffées) de budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 200/6 microgrammes. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un sachet en aluminium laminé contenant un agent dessicant.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

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

- 34009 300 598 7 6 : 1 flacon(s) pressurisé(s) aluminium de 120 doses avec valve(s) doseuse(s) avec embout(s) buccal (aux)

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.