

MONOGRAPHIE

SYMBICORT[®] TURBUHALER[®]

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche pour inhalation orale

SYMBICORT[®] **100** TURBUHALER[®]

100 mcg budésonide et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté

SYMBICORT[®] **200** TURBUHALER[®]

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

SYMBICORT[®] **FORTE** TURBUHALER[®]

400 mcg de budésonide et 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté

Corticostéroïde et bronchodilatateur pour inhalation orale

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

Date de révision :
26 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 220998

SYMBICORT[®], SMART[®] de SYMBICORT, TURBUHALER[®], PULMICORT[®], OXEZE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

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
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	44
BIBLIOGRAPHIE	48
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	51

Pr 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	Poudre sèche pour inhalation orale, Turbuhaler / 100 mcg de budésonide / 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté 200 mcg de budésonide / 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté 400 mcg de budésonide / 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté	Lactose monohydraté (pouvant contenir des résidus de protéines du lait)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Asthme

SYMBICORT TURBUHALER (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 TURBUHALER peut être utilisé selon trois stratégies différentes de traitement :

- A. Traitement de secours anti-inflammatoire avec SYMBICORT TURBUHALER :** chez les patients atteints d'asthme léger persistant, SYMBICORT **200** TURBUHALER est pris au besoin pour le soulagement des symptômes de l'asthme lorsqu'ils surviennent.

SYMBICORT TURBUHALER n'a pas été évalué chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste par inhalation à courte durée d'action qui agit rapidement.

- B. Traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER :** chez les patients atteints d'asthme modéré ou grave, SYMBICORT

100 TURBUHALER ou **SYMBICORT 200 TURBUHALER** sont pris à la fois comme traitement d'entretien quotidien et au besoin pour le soulagement des symptômes d'asthme lorsqu'ils surviennent.

- C. **Traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER** : chez les patients atteints d'asthme modéré ou grave, SYMBICORT TURBUHALER est pris comme traitement quotidien à dose fixe avec un bronchodilatateur distinct à courte durée d'action pour le soulagement des symptômes d'asthme lorsqu'ils surviennent.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, le patient doit être évalué à intervalles réguliers.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

SYMBICORT **200** TURBUHALER et SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER sont indiqués 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.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents

Dans le traitement de l'asthme, l'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Dans le traitement de la MPOC, l'innocuité et l'efficacité chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

SYMBICORT TURBUHALER est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue au budésonide, au formotérol ou au lactose inhalé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Manifestations graves liées à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès

L'utilisation de bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) en monothérapie (sans corticostéroïdes par inhalation [CSI]) pour l'asthme est associée à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir l'essai *Salmeterol Multicenter Asthma Research*). Des données publiées provenant d'essais cliniques contrôlés portent aussi à croire que l'utilisation des BALA en monothérapie peut faire hausser le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de classe des BALA utilisés en monothérapie.

Lorsque les BALA sont utilisés dans une association à dose fixe avec un CSI, les données de vastes essais cliniques ne montrent pas d'augmentation importante du risque de manifestations graves liées à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI seul (voir Manifestations graves liées à l'asthme associées aux produits d'association comprenant un corticostéroïde par inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action).

Manifestations graves liées à l'asthme associées aux produits d'association comprenant un corticostéroïde par inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Quatre (4) vastes essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par traitement actif d'une durée de 26 semaines portant sur l'innocuité ont été réalisés pour évaluer le risque de manifestations graves liées à l'asthme lorsqu'un BALA était utilisé dans une association à dose fixe avec un CSI comparativement à un CSI seul chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais comportaient des adultes et des adolescents de 12 ans ou plus : un de ces essais comparait l'association du budésonide et du formotérol au budésonide seul, un autre comparait l'association du propionate de fluticasone et du salmétérol au propionate de fluticasone seul et enfin, un essai comparait l'association du furoate de mométasone et du formotérol au furoate de mométasone seul. Le 4^e essai comprenait des enfants âgés de 4 à 11 ans et comparait l'association du propionate de fluticasone et du salmétérol au propionate de fluticasone seul. Dans les 4 essais, le principal critère d'évaluation de l'innocuité était la survenue de manifestations graves liées à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité d'arbitrage indépendant conjoint a déterminé en aveugle si les manifestations étaient liées à l'asthme.

Les 3 essais réalisés auprès d'adultes et d'adolescents étaient conçus pour exclure un risque relatif deux fois plus élevé pour l'association CSI/BALA comparativement au CSI et l'essai réalisé auprès d'enfants était conçu pour exclure un risque relatif 2,7 fois plus élevé. Chacun des essais a atteint son objectif prédéfini et a montré la non-infériorité de l'association CSI/BALA par rapport au CSI seul. Une méta-analyse des 3 essais réalisés auprès d'adultes et d'adolescents n'a pas révélé d'augmentation significative du risque de manifestations graves liées à l'asthme avec l'association à dose fixe d'un CSI et d'un BALA comparativement au CSI seul ([tableau 1](#)). Ces essais n'étaient pas conçus pour exclure la totalité du risque de

manifestations graves liées à l’asthme avec l’association CSI/BALA comparativement à un CSI seul.

Tableau 1 Méta-analyse des manifestations graves liées à l’asthme chez des sujets atteints d’asthme et âgés de 12 ans ou plus

	CSI/BALA (n = 17 537) ^a	ICS (n = 17 552) ^a	CSI/BALA vs CSI Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b
Manifestation grave liée à l’asthme ^c	116	105	1,10 (0,85; 1,44)
Décès lié à l’asthme	2	0	
Intubation liée à l’asthme (endotrachéale)	1	2	
Hospitalisation liée à l’asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde par inhalation; BALA = bêta.-agoniste à longue durée d’action.

- ^a Sujets randomisés qui avaient pris au moins 1 dose de médicament à l’étude. Le traitement prévu a été utilisé pour l’analyse.
- ^b Estimé à l’aide d’un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant la première manifestation et avec le risque initial stratifié selon chacun des 3 essais.
- ^c Nombre de sujets ayant subi une manifestation dans les 6 mois suivant la première prise du médicament à l’étude ou 7 jours après la dernière date de la prise du médicament à l’étude, selon la plus tardive. Les sujets peuvent avoir subi plus d’une manifestation, mais seul le premier a été considéré pour l’analyse. Un comité d’arbitrage indépendant conjoint a déterminé en aveugle si les manifestations étaient liées à l’asthme.

L’essai sur l’innocuité réalisé chez des enfants comprenait 6208 sujets âgés de 4 à 11 ans qui ont reçu un CSI/BALA (propionate de fluticasone/salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation). Dans cet essai, 27 des 3107 sujets (0,9 %) affectés au CSI/BALA et 21 des 3101 sujets (0,7 %) affectés au CSI ont subi une manifestation grave liée à l’asthme. Il n’y a eu aucun décès ni intubation lié à l’asthme. La prise du CSI/BALA n’a pas été associée à une augmentation significative du risque de manifestation grave liée à l’asthme comparativement au CSI selon la marge de risque préspecifiée (2,7), et le rapport des risques instantanés estimé pour le temps écoulé avant la première manifestation se montait à 1,28 (IC à 95 % : 0,73 à 2,27). SYMBICORT TURBUHALER n’est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

L’essai *Salmeterol Multicenter Asthma Research*

Un essai contrôlé par placebo d’une durée de 28 semaines réalisé aux États-Unis et visant à comparer l’innocuité du salmétérol à celle d’un placebo, ajoutés au traitement habituel de l’asthme, a révélé une augmentation des décès liés à l’asthme chez les sujets recevant le salmétérol (13 des 13 176 sujets traités par le salmétérol versus 3 des 13 179 sujets recevant le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : 1,25 à 15,34]). L’utilisation d’un traitement de fond par un CSI n’était pas obligatoire dans l’essai *Salmeterol Multicenter Asthma Research*. Le risque accru de décès liés à l’asthme est considéré comme un effet de classe des BALA en monothérapie.

Usage excessif et usage avec d'autres BALA

Quand on commence un traitement avec SYMBICORT TURBUHALER chez un patient qui prend régulièrement un bêta₂-agoniste par inhalation, il faut lui demander d'arrêter de prendre régulièrement ce médicament. Des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs et des décès ont été rapportés en association avec un usage excessif de sympathomimétiques par inhalation. Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas dépasser la posologie recommandée de SYMBICORT TURBUHALER.

Antiasthmatique de secours

Il est crucial d'informer les patients asthmatiques de toujours garder un médicament de secours à portée de la main. Les patients asthmatiques doivent recevoir des instructions claires sur l'usage du médicament pour le soulagement des symptômes (comme SYMBICORT TURBUHALER, la terbutaline ou le salbutamol) si des symptômes d'asthme surviennent pendant la prise de SYMBICORT TURBUHALER.

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

Emploi chez les adolescents et réévaluation de la gravité de l'asthme

Chez les adolescents, 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 TURBUHALER reste indiquée.

Effets généraux des corticostéroïdes

Tout corticostéroïde par inhalation peut entraîner des effets généraux, en particulier s'il est prescrit à des doses élevées pendant de longues périodes; toutefois, ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec des corticostéroïdes par voie orale. Les effets généraux possibles comprennent le syndrome de Cushing, les traits cushingoides et l'inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO), la cataracte et le glaucome. Par conséquent, il est important que la dose de corticostéroïde par inhalation soit ajustée à la plus faible dose à laquelle la maîtrise est effectivement maintenue (voir Surveillance et tests de laboratoire).

La maîtrise inefficace de maladies chroniques comme l'asthme, de même que la prise de corticostéroïdes en vue du traitement de telles affections, peut ralentir la vitesse de croissance des enfants et des adolescents. Les médecins doivent surveiller de près la croissance des adolescents qui prennent des corticostéroïdes à long terme, quelle que soit la voie d'administration, et si la croissance de l'adolescent semble ralentie, il faut soupeser les bienfaits de la corticothérapie et de la maîtrise de l'asthme en regard de la possibilité d'une inhibition de la croissance.

Arrêt du traitement

Un traitement d'entretien ayant recours à une corticothérapie par inhalation doit être abandonné non pas soudainement, mais graduellement sous la supervision d'un médecin. L'arrêt complet des corticostéroïdes par inhalation ne doit pas être envisagé à moins d'être temporairement nécessaire pour confirmer le diagnostic d'asthme.

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 bêta-agonistes 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 TURBUHALER 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 TURBUHALER.

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 bêta₂-agonistes, 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 surrénalienne 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 corticosurrénalienne 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 mcg/jour par exemple) de budésonide par inhalation. Toutefois, la fonction et la réserve surrénaliennes 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 surrénalienne 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 surrénalienne lorsqu'ils subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale ou qu'ils présentent une infection, 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 de l'asthme, 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 surrénalienne dans une situation d'urgence, il importe d'effectuer régulièrement des tests de routine de la fonction corticosurrénalienne, y compris la mesure du cortisol prélevé tôt le matin et le soir, chez tous les patients. Les résultats de la mesure du cortisol, au repos, tôt le matin, ne seront considérés comme normaux que s'ils correspondent au taux moyen normal ou s'en approchent.

Réduction de la densité minérale osseuse : Des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été observées après l'administration à long terme de produits contenant des corticostéroïdes par inhalation. La signification clinique de modestes modifications de la DMO, en matière de conséquences à long terme telles que des fractures, est inconnue. En présence de facteurs de risque majeurs de déminéralisation osseuse, comme une

immobilisation de longue durée, l'alcoolisme chronique, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise nutrition ou l'usage sur une longue période de médicaments qui réduisent la masse osseuse (p. ex. anticonvulsivants, corticostéroïdes oraux), il convient de surveiller les patients et de leur prodiguer le traitement de référence établi.

Troubles hématologiques

Troubles éosinophiliques : Dans de rares cas, les patients prenant des corticostéroïdes par inhalation peuvent présenter des affections générales à éosinophiles, certains patients présentant des signes cliniques d'une vascularite concordant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg-Strauss), un état souvent traité au moyen d'une corticothérapie générale. Habituellement, mais pas toujours, ces manifestations ont été associées à une réduction et/ou à un arrêt de la corticothérapie par voie orale après l'introduction du corticostéroïde par inhalation. Le médecin doit rester à l'affût de façon à déceler tout signe d'éosinophilie, d'éruption cutanée associée à une vascularite, d'aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Un lien de causalité entre les corticostéroïdes par inhalation et ces affections sous-jacentes n'a pas été établi.

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, Populations particulières, 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 par l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VZIG) peut être indiqué. Après une exposition à la rougeole, un traitement prophylactique intraveineux avec l'immunoglobuline (IG) obtenue à partir d'un pool de plasmas humains peut être indiqué. Si une varicelle apparaît, 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; le cas échéant, il faut prescrire un traitement approprié ou cesser l'administration de SYMBICORT TURBUHALER.

Troubles ophtalmologiques

Des cas de glaucome, d'augmentation de la pression intra-oculaire et de cataracte ont été signalés chez des patients après l'administration de corticostéroïdes par inhalation pendant de longues périodes. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui présentent une altération de la vision ou des antécédents d'augmentation de la pression intra-oculaire, de glaucome et/ou de cataracte.

Troubles respiratoires

Pneumonie (patients atteints de MPOC) : 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. Les études cliniques et les méta-analyses indiquent que le traitement de la MPOC par des corticostéroïdes par inhalation peut entraîner un risque accru de pneumonie. Toutefois, le risque absolu associé au budésonide est faible.

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) était légèrement plus élevée chez les patients sous SYMBICORT TURBUHALER 200/6 mcg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour (13,0 %) que chez ceux qui prenaient du formotérol 6 mcg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour (11,4 %), du budésonide 200 mcg 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 **200** TURBUHALER comparativement à 2,4 % des patients traités par le formotérol, 3,1 % de ceux qui ont pris le budésonide et 2,8 % de ceux qui ont reçu un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une analyse de données groupées effectuée pour évaluer spécifiquement le risque de pneumonie chez les patients atteints de MPOC traités par des produits contenant du budésonide (c.-à-d. SYMBICORT et PULMICORT) n'a pas révélé d'augmentation statistiquement significative du risque de pneumonie chez les patients traités par le budésonide (avec ou sans formotérol) comparativement aux traitements ne contenant pas de budésonide (placebo ou formotérol). Les données de cette analyse de données groupées provenaient des résultats de l'évaluation de l'innocuité de 11 essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôlés par placebo ou par traitement actif menés auprès de 10 570 patients atteints de MPOC, dont 5750 avaient été exposés à un traitement contenant du budésonide. Certains des patients atteints de MPOC de cette analyse groupée ont reçu des

doses plus faibles que la dose quotidienne recommandée de SYMBICORT. Le critère d'évaluation principal de l'analyse de données groupées était le délai d'apparition d'une manifestation indésirable de pneumonie grave durant le traitement et la principale comparaison était entre les traitements contenant du budésonide et les traitements n'en contenant pas. Le taux d'incidence de pneumonie signalée en tant que manifestation indésirable grave est de 1,9 % par année pour les traitements contenant du budésonide et de 1,5 % par année pour les traitements ne contenant pas de budésonide. Le rapport des risques instantanés groupé comparant l'ensemble des traitements contenant du budésonide à l'ensemble des traitements ne contenant pas de budésonide est de 1,15 (IC à 95 % : 0,83 à 1,57). Le rapport des risques instantanés groupé comparant les traitements par le budésonide/formotérol aux traitements par le formotérol ou par le placebo est de 1,00 (IC à 95 % : 0,69 à 1,44). Un lien de causalité avec les produits contenant du budésonide n'a pas été établi.

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 TURBUHALER, évaluer le patient et, si nécessaire, amorcer un autre traitement.

Populations particulières

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 TURBUHALER 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 bêta-agonistes avec la contractilité utérine, l'emploi de SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER 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 et adolescents : SYMBICORT TURBUHALER n'est pas recommandé présentement chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans pour le traitement de la MPOC et chez les enfants de moins de 12 ans pour le traitement de l'asthme en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

Personnes âgées : Comme c'est le cas pour d'autres bêta₂-agonistes, il faut être particulièrement prudent lorsqu'on utilise le formotérol chez des patients âgés atteints d'une maladie cardiovasculaire concomitante sur laquelle cette classe de médicaments pourrait avoir des effets négatifs. Selon les données disponibles, 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 pour le soulagement des symptômes (comme SYMBICORT TURBUHALER, 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 qu'il utilise pour le soulagement des symptômes est moins efficace (p. ex. usage accru ou persistant) ou que ce patient dépasse la dose maximale recommandée de SYMBICORT TURBUHALER, 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. Pour le traitement des exacerbations graves, SYMBICORT TURBUHALER n'est pas suffisant à lui seul.

Au cours d'un traitement de longue durée, on doit vérifier périodiquement la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le bilan hématologique. Pour les patients à risque, la surveillance des effets osseux et oculaires (cataracte et glaucome) devrait également être

envisagée chez les patients recevant un traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER. Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant un traitement de longue durée par des corticostéroïdes par inhalation.

Comme pour tout traitement de l'asthme ou de la MPOC, avant de commencer un traitement avec SYMBICORT TURBUHALER, 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Étant donné que SYMBICORT TURBUHALER 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 effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont des effets secondaires prévisibles sur le plan pharmacologique pendant tout traitement avec un bêta₂-agoniste, 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.

L'utilisation d'un BALA en monothérapie augmente le risque de manifestations graves liées à l'asthme (décès, hospitalisations et intubations) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Le [tableau 2](#) ci-dessous énumère les effets indésirables qui ont été associés à l'emploi du budésonide ou du formotérol et qui ont été rapportés à l'issue des essais cliniques sur l'asthme ou la MPOC ou dans le cadre des activités de pharmacovigilance de SYMBICORT.

Tableau 2 Effets indésirables associés à l'emploi du budésonide ou du formotérol

Fréquence	Classe de système ou d'organe touché	Réaction
Fréquents 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
Peu fréquents 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
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
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

Effets indésirables signalés 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, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 12 mois, visant à comparer SYMBICORT TURBUHALER (2 x 200/6 mcg 2 fois par jour) à un placebo, au budésonide (2 x 200 mcg 2 fois par jour) et au formotérol (2 x 6 mcg 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 3](#). Ces effets indésirables ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée.

Le [tableau 3](#) 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 TURBUHALER et plus fréquemment que dans le groupe placebo.

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

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

Effets indésirables signalés 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 TURBUHALER. Dans l'ensemble, la cause de mortalité la plus fréquente a été la MPOC (formotérol = 9 cas; placebo = 7; budésonide = 3 et SYMBICORT TURBUHALER = 3).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de SYMBICORT. Étant donné que ces effets sont rapportés 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. Certains de ces effets peuvent également avoir été observés au cours des études cliniques 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, nausées

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 musculosquelettiques, 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, instabilité psychomotrice

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

Troubles cutanés et sous-cutanés : contusions

Troubles vasculaires : hypotension, hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Inhibiteurs de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)

Le métabolisme du budésonide est médié principalement par l'enzyme CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4, 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 de ces produits, à moins que le bienfait potentiel l'emporte sur le risque d'effets secondaires généralisés de ce corticostéroïde.

Agents bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques

Les bêta-bloquants (y compris les gouttes ophtalmiques) peuvent affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol, un agoniste bêta-adrénergique. Les bêta-bloquants non seulement inhibent l'effet thérapeutique des bêta-agonistes tels que le formotérol, mais ils peuvent aussi entraîner un grave bronchospasme chez les patients asthmatiques. Par conséquent, les patients atteints d'asthme ne devraient pas normalement être traités par des bêta-bloquants. Si un tel traitement concomitant est nécessaire, il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler une détérioration possible de la fonction pulmonaire et de déterminer s'il est nécessaire d'ajuster la dose de l'un ou l'autre des médicaments.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme avec d'autres agonistes bêta₂-adrénergiques, SYMBICORT TURBUHALER doit être administré avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car tout effet de ces médicaments sur l'intervalle QT pourrait être amplifié. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

Traitements entraînant une hypokaliémie

Un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques n'épargnant pas le potassium peut accentuer l'effet hypokaliémique potentiel des bêta₂-agonistes. L'hypokaliémie peut à son tour augmenter le risque d'arythmies chez les patients traités avec des digitaliques.

Autres médicaments

La L-dopa, la L-thyroxine, l'oxytocine et l'alcool peuvent affaiblir la tolérance cardiaque pour les agents bêta₂-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des agents dotés de propriétés semblables, tels la furazolidone et la procarbazine, peuvent précipiter des réactions hypertensives.

Il existe un risque accru d'arythmies chez les patients qui reçoivent une anesthésie en concomitance avec des hydrocarbures halogénés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

SYMBICORT TURBUHALER est réservé à l'inhalation orale. On doit enseigner aux patients la bonne méthode d'utilisation de l'inhalateur TURBUHALER, laquelle est décrite à la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS, sous Utilisation appropriée de ce médicament. Une vidéo sur le mode d'emploi est également disponible sur le site Symbicort.ca/video. Comme le médicament de SYMBICORT TURBUHALER est acheminé 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 le médicament ni en ressentir le contact lorsqu'il se sert de SYMBICORT TURBUHALER, en raison de la petite quantité de médicament délivrée.

Les patients ne doivent jamais expirer dans l'embout buccal et doivent revisser le couvercle de SYMBICORT TURBUHALER après l'emploi. On conseillera aux patients de se rincer la bouche et de rejeter l'eau après l'inhalation de chaque dose, ce qui aidera à prévenir l'apparition d'une candidose. Les porteurs de prothèses dentaires doivent aussi les nettoyer.

Considérations posologiques pour l'asthme

Il est crucial d'informer les patients de toujours garder un médicament utilisé pour le soulagement rapide des symptômes à portée de la main (comme SYMBICORT TURBUHALER, la terbutaline ou le salbutamol). Les patients doivent consulter un médecin si le médicament utilisé pour le soulagement rapide des symptômes devient moins efficace.

Si les patients prennent un traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER, ils doivent savoir que, pour produire un effet optimal, SYMBICORT TURBUHALER doit être pris quotidiennement, même en l'absence de symptômes. Les inhalations d'un médicament utilisé pour le soulagement rapide des symptômes 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 du médicament pour le soulagement rapide des symptômes augmente sans que la maîtrise de l'asthme ne s'améliore.

Pour le traitement des exacerbations graves, SYMBICORT TURBUHALER n'est pas suffisant à lui seul.

Posologie recommandée et ajustement posologique pour l'asthme

Quand un patient commence à utiliser SYMBICORT TURBUHALER, on doit choisir l'approche thérapeutique la plus appropriée au cas par cas en fonction de la gravité de la maladie.

Les patients doivent être évalués à intervalles réguliers pour s'assurer que l'approche thérapeutique et la posologie de SYMBICORT TURBUHALER restent optimales.

SYMBICORT TURBUHALER peut être utilisé selon trois stratégies différentes de traitement :

- A. Traitement de secours anti-inflammatoire avec SYMBICORT TURBUHALER.
- B. Traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER.
- C. Traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER.

A. Traitement de secours anti-inflammatoire avec SYMBICORT TURBUHALER (patients atteints d'asthme léger persistant)

Lorsque l'usage de corticostéroïdes par inhalation est approprié, les patients prennent SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin pour le soulagement rapide des symptômes de l'asthme lorsqu'ils surviennent, et pour une augmentation du traitement anti-inflammatoire au moment opportun.

Il faut aviser les patients de toujours garder SYMBICORT **200** TURBUHALER à portée de la main pour le soulagement rapide des symptômes. L'augmentation persistante de l'usage de SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin indique une détérioration de l'asthme et l'état du patient doit alors être réévalué pour que l'on puisse déterminer quel sera le traitement approprié.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

1 inhalation de SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin en réponse aux symptômes afin de maîtriser l'asthme. Si les symptômes persistent après quelques minutes, il faut prendre une autre inhalation. Pas plus de 6 inhalations ne doivent être prises en une seule occasion. La dose quotidienne maximale recommandée est de 8 inhalations.

SYMBICORT **100** TURBUHALER et SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER **NE** doivent **PAS** être utilisés comme traitement de secours anti-inflammatoire avec SYMBICORT.

B. Traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER (SMART® de SYMBICORT) (patients atteints d'asthme modéré ou grave)

Lorsqu'un traitement d'entretien avec une association de corticostéroïde par inhalation et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action est nécessaire, les patients utilisent SYMBICORT TURBUHALER comme traitement de secours anti-inflammatoire au besoin pour soulager rapidement les symptômes et intensifier le traitement anti-inflammatoire au moment opportun, et une dose d'entretien quotidienne de SYMBICORT TURBUHALER pour une meilleure maîtrise de l'asthme. Il faut aviser les patients de toujours garder SYMBICORT TURBUHALER à portée de la main pour le soulagement rapide des symptômes lorsqu'ils surviennent. Un inhalateur distinct pour le soulagement rapide des symptômes n'est pas nécessaire.

L'augmentation persistante de l'usage de SYMBICORT TURBUHALER au besoin indique une détérioration de l'asthme. L'état du patient doit alors être réévalué.

Adultes et adolescents (12 ans ou plus)

1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER, deux fois par jour ou 2 inhalations, une 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 afin de maîtriser l'asthme. 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, deux fois par jour ou 2 inhalations, une 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 afin de maîtriser l'asthme. 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.

SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER **NE** doit **PAS** être utilisé comme traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien (p. ex. traitement SMART® de SYMBICORT).

C. Traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER (patients atteints d'asthme modéré ou grave)

Lorsqu'un traitement d'entretien avec une association de corticostéroïde par inhalation et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action est nécessaire, les patients utilisent SYMBICORT TURBUHALER comme traitement quotidien à dose fixe avec un bronchodilatateur distinct à

courte durée d'action (comme la terbutaline ou le salbutamol) pour le soulagement rapide des symptômes. Il faut aviser les patients de toujours garder leur bronchodilatateur distinct à courte durée d'action à portée de la main pour le soulagement rapide des symptômes.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

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

ou

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

ou

1 inhalation de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER, une ou deux 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, deux fois par jour.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte, la dose doit être ajustée à la plus faible dose à laquelle la maîtrise est efficacement maintenue.

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, deux fois par jour, ou de 2 inhalations de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER, deux fois par jour.

Dose oubliée dans le traitement de l'asthme

Pour le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER et le traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER :

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

Considérations posologiques pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYMBICORT TURBUHALER pour traiter les symptômes aigus de la MPOC. Pour des bienfaits optimaux, il faut recommander aux patients de prendre leur dose d'entretien quotidienne de SYMBICORT TURBUHALER même en l'absence de symptômes.

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, deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.

ou

1 inhalation de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER, deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 2 inhalations par jour.

Populations particulières

Enfants et adolescents : SYMBICORT TURBUHALER n'est pas recommandé présentement chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans pour le traitement de la MPOC ou chez les enfants de moins de 12 ans pour le traitement de l'asthme, 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.

Troubles hépatiques ou rénaux : Il n'existe pas de données sur l'emploi de SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER. Une surdose de formotérol entraînerait probablement les effets typiques des bêta₂-agonistes 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 mcg 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 sur une longue période 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 TURBUHALER contient du budésonide et du fumarate de formotérol dihydraté, 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. Dans le traitement de l'asthme, SYMBICORT TURBUHALER peut être administré comme traitement de secours anti-inflammatoire ou comme traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien, grâce à l'effet bronchodilatateur rapide du formotérol et aux effets anti-inflammatoires du budésonide.

Pharmacodynamie

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 anti-anaphylactiques 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 provoqué par l'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 rapide des symptômes d'asthme et de MPOC. 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 courte durée d'action (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 carbachol, l'histamine ou la méthacholine que d'autres bêta₂-agonistes à courte durée d'action (comme le salbutamol) ou à longue durée d'action (comme le salmétérol). Le formotérol procure des effets liés à la dose et 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 TURBUHALER : 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 TURBUHALER sur la fonction respiratoire était cliniquement équivalent à celui de l'association libre du budésonide et du formotérol administrés avec des inhalateurs distincts chez les adultes et supérieur à celui du budésonide administré seul chez les adultes et les adolescents. Aucune atténuation de l'effet antiasthmatique n'a été observée avec le temps. Il a été démontré que SYMBICORT TURBUHALER et le salbutamol, un bronchodilatateur à courte durée d'action, 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 TURBUHALER et les monoproducts (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 inhalateur 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 inhalateur 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 6β -hydroxybudésonide et la 16α -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'une 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 CYP3A4. 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.

Populations particulières et états pathologiques

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 doit être conservé à température ambiante (entre 15 et $30\text{ }^{\circ}\text{C}$), le couvercle bien vissé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

SYMBICORT TURBUHALER n'est pas rechargeable et doit être jeté quand il est vide.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SYMBICORT TURBUHALER est un inhalateur de poudre sèche et chaque dose contient 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté et 100 ou 200 mcg de budésonide, ou 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté et 400 mcg de budésonide par inhalation. 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 trois concentrations :

- SYMBICORT **100** TURBUHALER contient 100 mcg de budésonide et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par dose. Chaque dose délivrée contient 80 mcg de budésonide et 4,5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.
- SYMBICORT **200** TURBUHALER contient 200 mcg de budésonide et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par dose. Chaque dose délivrée contient 160 mcg de budésonide et 4,5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.
- SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER contient 400 mcg de budésonide et 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par dose. Chaque dose délivrée contient 320 mcg de budésonide et 9 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

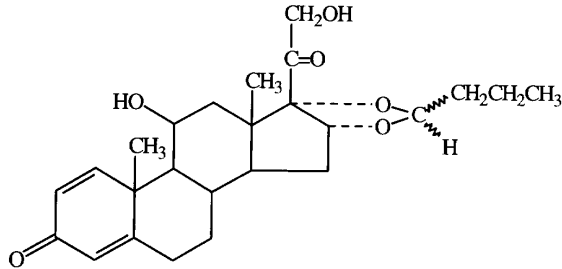
SYMBICORT **100** TURBUHALER est offert en inhalateur de 120 doses et SYMBICORT **200** TURBUHALER, en inhalateurs de 60 ou de 120 doses. SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER est offert en inhalateur de 60 doses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

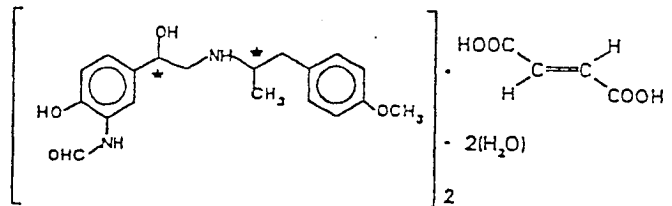
Dénomination commune	budésouide
Nom chimique	Le budésouide est un mélange de deux isomères : 1. pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyliènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11 β ,16 α (R)] et 2. pregna-1,4-diène-3,20-dione,16,17-butyliènebis(oxy)-11,21-dihydroxy-,[11 β ,16 α (S)].
Formule moléculaire et masse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



Propriétés physicochimiques : Le budésouide 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.

ÉTUDES CLINIQUES

Études cliniques sur l'asthme

Traitement de secours anti-inflammatoire avec SYMBICORT TURBUHALER

Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

L'innocuité et l'efficacité de SYMBICORT **200** TURBUHALER (200/6 mcg) au besoin ont été évaluées chez des patients atteints d'asthme léger dans le cadre d'un programme de développement clinique comprenant deux études à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles d'une durée de 52 semaines (études SYGMA 1 et SYGMA 2). L'étude SYGMA 1 comparait SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin à la terbutaline à 0,4 mg au besoin et à l'administration quotidienne de budésonide à 200 mcg deux fois par jour plus terbutaline à 0,4 mg au besoin. L'étude SYGMA 2 comparait SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin à l'administration quotidienne de budésonide à 200 mcg deux fois par jour plus terbutaline à 0,4 mg au besoin. La prise de tous les médicaments de l'étude a été enregistrée au moyen d'un compteur d'inhalations électronique.

Le critère d'évaluation principal de l'étude SYGMA 1 était le pourcentage moyen de semaines de bonne maîtrise de l'asthme (SBMA) durant la période de traitement de 52 semaines. Le critère d'évaluation principal de l'étude SYGMA 2 était le taux annuel d'exacerbations graves de l'asthme sur la période de traitement de 52 semaines, lequel était également un critère d'évaluation secondaire de l'étude SYGMA 1.

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux d'exacerbations modérées à graves et le temps écoulé avant la première exacerbation modérée à grave (seulement dans l'étude SYGMA 1), le temps écoulé avant la première exacerbation grave, les scores ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*), l'utilisation des médicaments (utilisation des médicaments au besoin, utilisation du CSI d'entretien et dose totale de stéroïde par inhalation, ainsi que le nombre de jours de traitement par un corticostéroïde à action générale), des paramètres de la fonction pulmonaire, la qualité de vie (selon le score AQLQ [*Asthma Quality of Life Questionnaire*]) et les données du journal électronique (seulement dans l'étude SYGMA 1).

Dans les deux études, l'asthme des patients devait ne pas être maîtrisé par la prise au besoin d'un bronchodilatateur à courte durée d'action par inhalation seulement ou devait être maîtrisé par la prise d'une faible dose de corticostéroïde par inhalation ou d'un agoniste des récepteurs des leucotriènes et d'un bronchodilatateur à courte durée d'action par inhalation au besoin.

Durant une période préliminaire de 2 à 4 semaines, les patients ont cessé de prendre leur traitement antiasthmatique antérieur et n'ont été traités que par la terbutaline à 0,4 mg au besoin. Pour la répartition aléatoire, les patients devaient avoir utilisé la terbutaline au besoin lors d'au moins 3 jours distincts au cours de la dernière semaine de la période préliminaire pour s'assurer qu'ils étaient atteints d'asthme léger devant être traité par une faible dose de corticostéroïde par inhalation.

Au total, 8064 patients atteints d'asthme léger (âgés de ≥ 12 ans) ont été inscrits dans les études SYGMA, parmi lesquels 3384 ont été randomisés pour recevoir SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin. Dans les deux études, les groupes de traitement étaient bien équilibrés. L'âge moyen des patients était de 40 et de 41 ans, environ 12,5 % et 10 % des patients étaient des adolescents (âgés de ≥ 12 ans à < 18 ans), environ 7 % et 9 % des patients étaient âgés de > 65 ans et il y avait plus de sujets de sexe féminin (environ 61 % et 62 %), respectivement, dans les études SYGMA 1 et 2.

Au départ, dans les deux études, les paramètres de la fonction pulmonaire étaient semblables (VEMS avant bronchodilatateur moyen d'environ 84 %, VEMS après bronchodilatateur d'environ 96 % et réversibilité d'environ 15 %) et environ 20 % des patients avaient subi une exacerbation grave au cours des 12 mois précédents. Les scores ACQ-5 reflétaient le fait que l'asthme n'était pas maîtrisé au départ, le score moyen étant d'environ 1,5, et le nombre moyen d'inhalations au besoin au départ était d'environ 1,4 par jour dans tous les groupes de traitement des deux études. Globalement, dans les deux études, environ 45 % des patients présentaient un asthme auparavant non maîtrisé par la prise d'un bronchodilatateur et 55 % des patients, un asthme auparavant maîtrisé par la prise de corticostéroïdes par inhalation ou d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Résultats de l'étude

L'adhésion médiane à l'utilisation prévue du traitement d'entretien a été d'environ 85 % dans tous les groupes de traitement de l'étude SYGMA 1 (avec deux rappels électroniques par jour) et d'environ 68 % dans les deux groupes de traitement de l'étude SYGMA 2 (sans rappel quotidien).

Critère d'évaluation principal

L'étude SYGMA 1 a montré que SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin était supérieur à la terbutaline au besoin selon les semaines de bonne maîtrise de l'asthme ([tableau 4](#)). L'analyse secondaire du critère d'évaluation principal, les SBMA, a montré que dans la maîtrise des symptômes de l'asthme, SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin ne satisfaisait pas aux critères de non-infériorité par rapport à une administration quotidienne de budésonide deux fois par jour plus la terbutaline au besoin (limite inférieure de l'IC bilatéral à $95 \% \geq 0,8$ pour la non-infériorité) ([tableau 4](#)).

Tableau 4 Semaines de bonne maîtrise de l'asthme (SBMA) durant la période de 52 semaines de l'étude à répartition aléatoire (régression logistique de mesures répétées) (étude SYGMA 1)

			Comparaison entre SYMBICORT TURBUHALER au besoin et le groupe témoin		
Groupe	N	Pourcentage moyen de SBMA ^a par patient	RRA	IC à 95 %	Valeur p
SYMBICORT TURBUHALER À 200/6 mcg au besoin	1269	34,4			
Terbutaline à 0,4 mg au besoin	1272	31,1	1,14	(1,00; 1,30)	0,046
Budésonide à 200 mcg 2 f.p.j. + Terbutaline à 0,4 mg au besoin	1279	44,4	0,64	(0,57; 0,73) ^b	S.O.

RRA = risque relatif approché; IC = intervalle de confiance; N = nombre de patients dans l'analyse; f.p.j. = fois par jour; S.O. = sans objet.

^a Le critère SBMA est composé des symptômes de l'asthme, des réveils nocturnes, de la fonction pulmonaire, de l'utilisation de médicaments au besoin et de la prescription de CSI et/ou de glucocorticoïdes à action générale pour le traitement de l'asthme. Ce critère peut prendre 3 valeurs : bonne maîtrise, mauvaise maîtrise et donnée manquante. La comparaison de deux approches thérapeutiques différentes (« au besoin » par rapport à l'entretien régulier) doit être interprétée avec prudence étant donné que les inhalations « au besoin » sont comptées dans l'évaluation des SBMA.

^b La marge de non-infériorité dans la comparaison de SYMBICORT TURBUHALER à 200/6 mcg au budésonide à 200 mcg deux fois par jour plus la terbutaline à 0,4 mg au besoin était la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % $\geq 0,8$.

Dans l'étude SYGMA 2, le taux d'exacerbations graves observé avec SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin a été comparable (RR de 0,97; IC à 95 %, 0,78 à 1,20; limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % $< 1,20$ pour la non-infériorité) à celui constaté avec le budésonide 2 fois par jour en traitement d'entretien quotidien plus la terbutaline au besoin (tableau 5).

Tableau 5 Exacerbations graves de l'asthme durant la période de traitement après répartition aléatoire (modèle binomial négatif; ensemble d'analyse intégral) (étude SYGMA 2)

			Exacerbations / année		Comparaison entre SYMBICORT TURBUHALER au besoin et le groupe témoin		
Groupe de traitement	N	Nombre d'exacerbations graves ^a	Taux	IC à 95 %	Rapport des taux	IC à 95 %	Valeur p
SYMBICORT TURBUHALER à 200/6 mcg au besoin	2084	217	0,11	(0,10; 0,13)			
Budésonide à 200 mcg 2 f.p.j. + terbutaline à 0,4 mg au besoin	2083	221	0,12	(0,10; 0,14)	0,97	(0,78; 1,20) ^b	S.O.

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patients dans l'analyse; S.O. = sans objet

- a Définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant l'utilisation de stéroïdes à action générale pendant au moins 3 jours, une hospitalisation ou une visite à l'urgence en raison de l'asthme qui a nécessité l'utilisation de stéroïdes à action générale.
- b Pour la comparaison entre SYMBICORT TURBUHALER au besoin et le budésonide deux fois par jour, une limite supérieure de l'IC bilatéral à 95% < 1,20 indique que SYMBICORT TURBUHALER au besoin n'est pas inférieur au budésonide deux fois par jour.

Critères d'évaluation secondaires

L'étude SYGMA 1 a montré que SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin procurait une réduction cliniquement significative du taux annuel d'exacerbations graves de 64 % comparativement à l'utilisation de la terbutaline au besoin (taux d'exacerbations annualisé de 0,07 [IC à 95 % : 0,06; 0,09] et de 0,20 [IC à 95 % : 0,16; 0,24], respectivement; RR : 0,36 [IC à 95 % : 0,27; 0,49]). La réduction du taux annuel d'exacerbations modérées à graves (60 %) correspondait à la réduction du taux annuel d'exacerbations graves (taux d'exacerbations annualisé de 0,14 [IC à 95 % : 0,12; 0,17] et de 0,36 [IC à 95 % : 0,31; 0,42], respectivement; RR : 0,40 [IC à 95 % : 0,32; 0,49]). Le taux annuel d'exacerbations graves était semblable dans le groupe SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin et le groupe recevant le budésonide deux fois par jour en traitement d'entretien quotidien (taux d'exacerbations annualisé de 0,07 [IC à 95 % : 0,06; 0,09] et de 0,09 [IC à 95 % : 0,07; 0,11], respectivement; RR : 0,83 [IC à 95 % : 0,59; 1,16]).

L'analyse du temps écoulé avant la première exacerbation grave dans l'étude SYGMA 1 a montré que SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin réduisait le risque instantané d'exacerbation grave sur une période de traitement de 1 an de 56 % (RRI de 0,44; IC à 95 % : 0,33 à 0,58; $p < 0,001$) comparativement à la terbutaline au besoin (voir la [figure 1a](#)).

Aucune différence n'a été constatée dans la probabilité d'une exacerbation grave durant la période de traitement entre SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin et le budésonide à 200 mcg deux fois par jour en traitement d'entretien quotidien plus la terbutaline au besoin (voir la [figure 1a](#) et la [figure 1b](#)).

Figure 1a. Temps écoulé avant la première exacerbation grave de l'asthme dans l'étude SYGMA 1

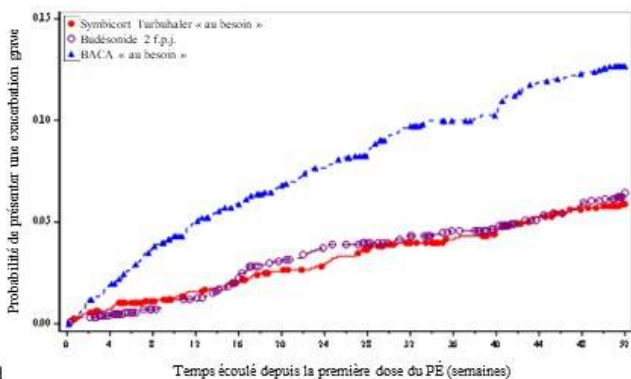
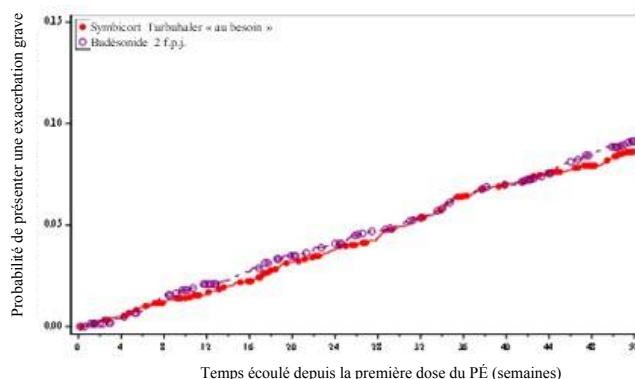


Figure 1b. Temps écoulé avant la première exacerbation grave de l'asthme dans l'étude SYGMA 2



Les groupes recevant SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin ont obtenu une réduction comparable des exacerbations graves et des exacerbations modérées à graves tout en réduisant leur dose médiane de CSI de 75 à 83 % comparativement aux groupes traités par le budésonide 2 fois par jour (étude SYGMA 1 : 48,3 mcg/jour vs 276,2 mcg/jour; étude SYGMA 2 : 52,9 et 214,1 mcg/jour).

Dans l'étude SYGMA 1, le nombre total moyen d'inhalations au besoin par jour durant la période de traitement après répartition aléatoire a été de 0,47 pour SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin, de 0,58 pour la terbutaline au besoin et de 0,39 pour le budésonide 2 fois par jour. Dans l'étude SYGMA 2, le nombre total moyen d'inhalations au besoin par jour durant la période de traitement après répartition aléatoire a été de 0,52 dans le groupe recevant SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin et de 0,49 dans le groupe traité par le budésonide 2 fois par jour. Dans les deux études, durant la plupart des journées, les patients n'ont pas utilisé de médicament au besoin (plage : 69 % à 77 %) et lorsqu'ils l'ont fait, l'utilisation la plus fréquente était de 1 à 2 inhalations par jour.

Dans l'étude SYGMA 1, les améliorations de la fonction pulmonaire comparativement au départ (VEMS moyen avant bronchodilatation) ont été significativement plus importantes chez les patients recevant SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin que chez les patients recevant la terbutaline au besoin. Dans les études SYGMA 1 et SYGMA 2, des améliorations moins importantes ont été observées avec SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin comparativement au budésonide deux fois par jour en traitement d'entretien quotidien et la terbutaline au besoin. Dans les deux comparaisons, les différences moyennes entre les effets des traitements étaient faibles (de 30 à 55 mL).

Dans l'étude SYGMA 1, des améliorations de la maîtrise de l'asthme (selon le score ACQ-5) et de la qualité de vie (selon le score AQLQ) chez les patients utilisant SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin ont été supérieures à celles observées chez les patients utilisant la terbutaline au besoin (ACQ-5 : -0,15; IC à 95 % : -0,20 à -0,11; AQLQ : 0,127; IC à 95 % : 0,074 à 0,181). Les améliorations de la maîtrise de l'asthme ont été moins importantes avec SYMBICORT **200** TURBUHALER au besoin qu'avec le budésonide deux fois par jour en traitement d'entretien quotidien et la terbutaline au besoin (ACQ-5 : étude SYGMA 1 : 0,15; IC à 95 % : 0,10 à 0,20; étude SYGMA 2 : 0,11; IC à 95 % : 0,07 à 0,15; AQLQ : étude SYGMA 1: -0,102; IC à 95 % : □0,155 à -0,049; étude SYGMA 2 : -0,096; IC à 95 % : -0,137 à -0,054).

Pour toutes les comparaisons, les différences moyennes entre les effets des traitements mesurés par l'ACQ-5 et l'AQLQ n'étaient pas cliniquement significatives (selon la définition d'une différence minimale cliniquement importante d'au moins 0,5).

Aucun problème d'innocuité n'a été relevé en lien avec l'utilisation au besoin de SYMBICORT **200** TURBUHALER. Les problèmes d'innocuité étaient généralement semblables dans les différents sous-groupes, et aucun problème d'innocuité lié à des effets de classe du traitement ou à la quantité de médicament utilisée n'a été relevé.

Traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER (SMART® de SYMBICORT)

Le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER est appuyé par cinq études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles comparant l'innocuité et l'efficacité du traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER 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 de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER après la répartition aléatoire, 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 de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER 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 6](#)) par rapport aux traitements de comparaison, y compris SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER 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 glucocorticostéroïdes et les inhalations au besoin (voir le [tableau 6](#)).

Dans l'étude 735, le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER 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 TURBUHALER associée à la terbutaline comme médicament de secours (voir le [tableau 6](#)).

Dans l'étude 734, le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER a prolongé le délai avant la première exacerbation par rapport à la même dose d'entretien de SYMBICORT TURBUHALER, 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 6](#)).

Dans les études 673, 668 et 667, le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER a prolongé le délai avant la première exacerbation comparativement à SYMBICORT TURBUHALER 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 débit expiratoire de pointe (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 de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER.

Dans les cinq études à long terme, en moyenne, les patients prenant le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER 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 au bêta₂-agoniste).

Tableau 6 **Résumé des études cliniques pivots appuyant le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER (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 Asiatiques, 549 autres		2689 Blancs, 12 Noirs, 645 Asiatiques, 48 autres			2130 Blancs, 29 Noirs, 455 Asiatiques, 146 autres			1751 Blancs, 9 Noirs, 13 Asiatiques, 117 autres		361 Blancs, 48 Noirs, 332 Asiatiques, 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 (mcg/jour)	740	750	757	758	751	619	598	620	744	748	353	343
Prise de bêta ₂ -agoniste à longue durée d'action (%) ^b	45	46	59	58	59	28	28	27	44	43	22	18
Administration quotidienne de glucocorticostéroïde/bêta₂-agoniste à longue durée d'action (budésonide/formotérol pour SYMBICORT TURBUHALER. Remarque : Dose délivrée de budésonide et de formotérol)												
Dose d'entretien (mcg)	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 (mcg)	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 6 **Résumé des études cliniques pivots appuyant le traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER (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	Rapport des risques instantanés du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 26 % avec Symb + Symb par rapport à Symb + terb (p = 0,026)		Rapport des risques instantanés 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)			Rapport des risques instantanés 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)			Rapport des risques instantanés du délai avant la 1 ^{re} exacerbation grave réduit de 39 % avec Symb + Symb par rapport au bud + terb (p < 0,001)		Rapport des risques instantanés 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/bêta₂-agoniste à longue durée d'action 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 7 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/bêta₂-agoniste à longue durée d'action n'apparaissent pas.

Traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER

Les études cliniques réalisées chez des adultes et des adolescents asthmatiques ont montré que SYMBICORT TURBUHALER 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 (≤ 500 mcg de CSI par jour), SYMBICORT TURBUHALER 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 (≥ 750 mcg de CSI par jour), SYMBICORT TURBUHALER administré deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1600/48 mcg) était plus efficace que le budésonide administré deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1600 mcg) 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 TURBUHALER 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 TURBUHALER 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 TURBUHALER et sous l'association budésonide + formotérol pour ce qui est des concentrations plasmatiques de cortisol obtenues le matin ou après stimulation.

Études cliniques sur la MPOC

L'utilisation de SYMBICORT **200** TURBUHALER (200/6 mcg) et de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER (400/12 mcg) dans le traitement des patients atteints de MPOC modérée à grave s'appuie sur deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à

double insu, avec groupes parallèles et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 mois visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de SYMBICORT 200 TURBUHALER (administré à raison de deux inhalations de 200/6 mcg 2 fois par jour) à un placebo et aux composantes individuelles du médicament (budésonide 200 mcg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour ou formotérol 6 mcg 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, les patients qui devaient 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 TURBUHALER (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 mcg environ.

Les deux essais ont montré que chez les patients atteints de MPOC, les améliorations produites par SYMBICORT 200 TURBUHALER 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 de bêta₂-agonistes à courte durée d'action.

SYMBICORT **200** TURBUHALER 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 de bêta₂-agonistes à courte durée d'action.

Par comparaison au formotérol, SYMBICORT **200** TURBUHALER a procuré une réduction significative du taux d'exacerbations modérées à graves de 23 % ($p = 0,043$) dans l'étude 0629 et de 26 % ($p = 0,015$) dans l'étude 0670 (tableau 8). Dans l'étude 0629, le nombre moyen d'exacerbations modérées à graves par année-patient était de 1,42 sous SYMBICORT **200** TURBUHALER, de 1,84 sous formotérol et de 1,87 sous placebo. Comparativement au formotérol, le traitement avec SYMBICORT **200** TURBUHALER 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 **200** TURBUHALER, de 1,85 sous formotérol et de 1,80 sous placebo. Comparativement au formotérol, le traitement par SYMBICORT **200** TURBUHALER a réduit le taux d'exacerbations de 0,47 exacerbation/année-patient. Par comparaison au formotérol, SYMBICORT **200** TURBUHALER 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 **200** TURBUHALER 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 pas dans l'étude 0629 (-0,34 unités, $p = 0,816$).

Tableau 8 **Résumé des résultats principaux des études 0629 et 0670 sur la MPOC**

		SYMBICORT TURBUHALER 200/6 mcg vs placebo	SYMBICORT TURBUHALER 200/6 mcg 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 effets indésirables associés à SYMBICORT **200** TURBUHALER sont décrits (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés 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 pharmacodynamie systémique de SYMBICORT ont été examinées chez des adultes volontaires sains, lors d'études avec doses répétées. La tolérabilité et la pharmacodynamie systémique de doses supérieures à la dose maximale recommandée ont été étudiées chez des asthmatiques, lors d'études avec doses répétées.

Pharmacodynamie : Dans les études pharmacodynamiques, la cortisolémie, un marqueur de l'adaptation de l'axe hypothalamo-hypophysé-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 mcg 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 9 **Résumé des résultats des études sur la toxicité de doses répétées**

Espèce	Voie et durée	Traitement	Dose (mcg/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 (mcg/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 (mcg/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, minimale 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, minimale ou légère à la dose moyenne, minimale à la dose faible) - minimale 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 mcg.kg⁻¹.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 bêta-agoniste 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 mcg.kg⁻¹.jour⁻¹ de budésonide + 2,7 mcg.kg⁻¹.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 bêta-agoniste 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

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.

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.

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.

Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM *et al.* As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal Medicine* 2018;378:1877-87

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.

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).

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.

Horn CR, Clark TJ, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990;84:67-70.

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.

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.

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; 100:2151-9.

Laloo 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;123:1480-7.

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.

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.

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.

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.

O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED *et al.* Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New Engl J Med* 2018;378:1865-76.

Monographie d'OXEZE® TURBUHALER®, AstraZeneca Canada Inc.

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.

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.

Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW *et al.* Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016;375:850-860.

Monographie de PULMICORT® TURBUHALER®, AstraZeneca Canada Inc.

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.

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.

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.

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.

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.

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).

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.

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.

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 CONSOUMATEURS

Pr SYMBICORT® TURBUHALER®

**budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche
pour inhalation orale**

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 lui être nuisible même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT

SYMBICORT TURBUHALER est utilisé pour traiter :

- l'asthme chez les adultes et les enfants (c.-à-d. 12 ans et plus);
- la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez les adultes (c.-à-d. 18 ans et plus).

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

SYMBICORT TURBUHALER contient du budésonide et du formotérol.

- Le budésonide est un corticostéroïde par inhalation (CSI). Il réduit et prévient l'inflammation des voies respiratoires.
- Le formotérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). Il aide à ouvrir rapidement et à relâcher les muscles des voies respiratoires. Cela facilite la respiration. Cet effet commence 1 à 3 minutes après l'inhalation du médicament et dure jusqu'à 12 heures.

SYMBICORT TURBUHALER peut être utilisé pour le soulagement rapide des symptômes d'asthme. Les symptômes d'asthme peuvent entraîner une aggravation de l'asthme ou causer une « crise » d'asthme. L'utilisation quotidienne de SYMBICORT TURBUHALER soulage ou prévient pendant 24 heures 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
- **Asthme** : si vous avez moins de 12 ans
- **MPOC** : si vous avez moins de 18 ans

INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

Budésonide et fumarate de formotérol dihydraté.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Lactose (peut contenir des protéines du lait).

FORMES PHARMACEUTIQUES

Poudre sèche pour inhalation orale :

- SYMBICORT **100** TURBUHALER (100 mcg/6 mcg);
 - SYMBICORT **200** TURBUHALER (200 mcg/6 mcg);
 - SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER (400 mcg/12 mcg).
- L'inhalateur peut contenir 60 ou 120 doses.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SYMBICORT TURBUHALER si vous :

- avez présentement ou avez eu dans le passé des problèmes de santé;
- avez des problèmes avec votre cœur;
- avez un taux élevé de sucre dans le sang (diabète);
- avez un faible taux de potassium ou un trouble de la glande thyroïde;
- souffrez de convulsions (épilepsie);
- avez un grave problème de foie (p. ex. cirrhose);
- prenez des médicaments à base de stéroïdes ou en avez pris au cours des derniers mois;
- 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;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez;
- avez les os fragiles (ostéoporose).

Les médicaments comme SYMBICORT TURBUHALER peuvent causer des troubles oculaires :

- Cataracte : opacification du cristallin, vision trouble, douleur oculaire.
- Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.

Par conséquent, vous devez faire examiner vos yeux régulièrement.

Vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes atteintes de rougeole ou de varicelle pendant votre traitement par SYMBICORT TURBUHALER. En cas d'exposition, avisez immédiatement votre médecin.

Patients atteints d'asthme

Lorsque les BALA sont utilisés seuls sans un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisations et de décès liés à l'asthme. SYMBICORT TURBUHALER contient à la fois un CSI et un BALA. Les études révèlent que lorsqu'on utilise un CSI et un BALA ensemble, il n'y a pas de risque accru significatif d'hospitalisations et de décès liés à l'asthme.

Si vous êtes un adolescent et que vous recevez un traitement par des corticostéroïdes pour traiter l'asthme, il faut prendre des précautions particulières. Votre croissance devrait être surveillée régulièrement par un médecin. Des études ont également montré que les enfants dont l'asthme n'est pas maîtrisé ne grandissent pas aussi rapidement que les autres enfants.

Patients atteints de MPOC

Les patients atteints de MPOC présentent un risque accru de contracter une pneumonie (une infection pulmonaire). Les médicaments comme SYMBICORT TURBUHALER peuvent augmenter le risque de pneumonie. Il est très important d'aviser votre médecin immédiatement si vous soupçonnez la présence d'une infection, étant donné que même les infections légères à la poitrine doivent être traitées sans délai.

Vous devez éviter les contacts physiques avec des personnes ayant le rhume ou la grippe. Votre médecin pourrait aussi vous recommander de recevoir un vaccin antigrippal chaque année.

Avisez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- Fièvre ou frissons
 - Production accrue de mucus ou changement de la couleur du mucus
 - Toux accrue
 - Augmentation des difficultés respiratoires
- Ils peuvent tous être des signes de pneumonie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins : vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec SYMBICORT TURBUHALER :

- Bêta-bloquants : utilisés pour abaisser la tension artérielle (propranolol) ou pour d'autres troubles cardiaques ou oculaires (p. ex. aténolol, timolol).
- Kétoconazole et itraconazole : utilisés pour traiter les infections fongiques.

- Ritonavir : utilisé pour traiter l'infection au VIH ou le sida.
- Diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau) utilisés pour baisser la tension artérielle.
- Antidépresseurs, inhibiteurs de la monoamine oxydase utilisés pour traiter la dépression.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

ADMINISTRATION

Patients atteints d'asthme

Un traitement par SYMBICORT TURBUHALER uniquement n'est pas suffisant pour traiter une crise d'asthme.

Pour le traitement de l'asthme, votre médecin pourrait vous indiquer de prendre SYMBICORT TURBUHALER de l'une des trois façons suivantes :

- A. Traitement de secours avec SYMBICORT TURBUHALER
- B. Traitement de secours et d'entretien quotidien avec SYMBICORT TURBUHALER
- C. Traitement d'entretien quotidien avec SYMBICORT TURBUHALER

Chaque plan de traitement est décrit ci-dessous.

A) Traitement de secours avec SYMBICORT TURBUHALER : Traitement de secours anti-inflammatoire

Seul SYMBICORT 200 TURBUHALER est utilisé comme traitement de secours anti-inflammatoire.

L'utilisation de SYMBICORT 200 TURBUHALER comme traitement de secours anti-inflammatoire signifie :

- i. que vous prenez SYMBICORT 200 TURBUHALER au besoin pour le soulagement rapide des symptômes d'asthme.

Donc, vous utilisez un inhalateur (SYMBICORT 200 TURBUHALER) pour le soulagement rapide des symptômes. Vous n'aurez pas besoin d'un inhalateur distinct pour le soulagement rapide des symptômes.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

- 1 inhalation de SYMBICORT 200 TURBUHALER si vous avez des symptômes. Attendez quelques minutes. Si vous ne vous sentez pas mieux, 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 200 TURBUHALER à portée de la main pour le soulagement rapide et la prévention des symptômes.

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.

**B) Traitement de secours et d'entretien quotidien avec SYMBICORT TURBUHALER :
Traitement de secours anti-inflammatoire d'entretien (SMART® de SYMBICORT)**

L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER comme traitement de secours anti-inflammatoire et d'entretien signifie :

- i. que vous prenez une dose d'entretien quotidienne régulière de SYMBICORT TURBUHALER, ET
- ii. que vous utilisez SYMBICORT TURBUHALER quand vous avez besoin de doses additionnelles pour le soulagement rapide des symptômes d'asthme.

Donc, vous utilisez un inhalateur (SYMBICORT TURBUHALER) à la fois pour prendre une dose quotidienne régulière et pour le soulagement rapide des symptômes. Vous n'aurez pas besoin d'un inhalateur distinct pour le soulagement rapide des symptômes.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

- 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT **100** TURBUHALER ou de SYMBICORT **200** TURBUHALER, deux fois par jour ou 2 inhalations, une fois par jour. Vous devez prendre 1 inhalation additionnelle au besoin de SYMBICORT **100** TURBUHALER ou de SYMBICORT **200** TURBUHALER 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 pour le soulagement rapide des symptômes. 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.

N'ajustez pas la dose de SYMBICORT TURBUHALER ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter d'abord votre médecin. Il est important de ne pas cesser soudainement de prendre SYMBICORT TURBUHALER, car des effets secondaires indésirables risquent de survenir.

C) Traitement d'entretien avec SYMBICORT TURBUHALER

L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER comme traitement d'entretien quotidien signifie :

- i. que vous prenez une dose d'entretien quotidienne de SYMBICORT TURBUHALER (dose fixe), ET
- ii. que vous utilisez un inhalateur distinct qui contient un bronchodilatateur à courte durée d'action (médicament qui dégage les voies respiratoires) pour le soulagement rapide des symptômes d'asthme.

Donc, vous employez deux inhalateurs distincts.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

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

Ayez toujours votre bronchodilatateur à courte durée d'action (traitement de secours) à portée de la main pour le soulagement rapide des 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, deux fois par jour, ou de 2 inhalations de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER, deux fois par jour.

NE dépassez PAS la dose prescrite par le médecin.

N'ajustez pas la dose de SYMBICORT TURBUHALER ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter d'abord votre médecin. Il est important de ne pas cesser soudainement de prendre SYMBICORT TURBUHALER, car des effets secondaires indésirables risquent de survenir.

Patients atteints de MPOC

Adultes (18 ans et plus)

- 2 inhalations de SYMBICORT **200** TURBUHALER, deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 4 inhalations par jour.
ou
- 1 inhalation de SYMBICORT **FORTE** TURBUHALER, deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 2 inhalations par jour.

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

N'ajustez pas la dose de SYMBICORT TURBUHALER ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter d'abord votre médecin. Il est important de ne pas cesser soudainement de

IMPORTANT : À LIRE

prendre SYMBICORT TURBUHALER, car des effets secondaires indésirables risquent de survenir.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose d'entretien, prenez-la le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. Ne prenez jamais une double dose pour compenser une dose d'entretien oubliée. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

SURDOSE

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 courants d'une surdose sont les suivants :

- Tremblements
- Maux de tête
- Battements cardiaques rapides

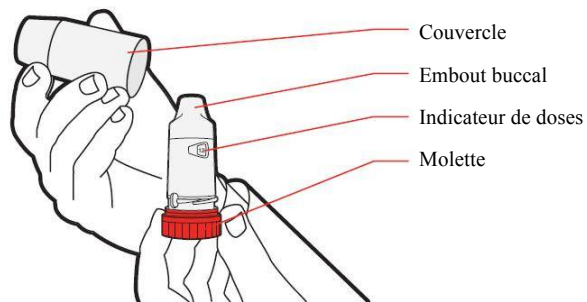
COMMENT UTILISER L'INHALATEUR SYMBICORT TURBUHALER

Avant d'utiliser SYMBICORT TURBUHALER pour la première fois, il est important que vous lisiez les instructions ci-dessous et que vous les suiviez attentivement.

Visionnez notre vidéo pour être sûr d'utiliser SYMBICORT TURBUHALER correctement.



TURBUHALER est un inhalateur multidose 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 aussi vivement et profondément** que vous le pouvez par l'embout buccal.



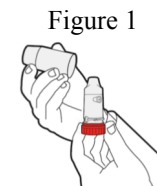
Avant d'utiliser un **NOUVEL** inhalateur pour la première fois, il faut le préparer. Suivez les étapes sous la section **A**, intitulée **Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation.**

Pour l'utilisation régulière de votre inhalateur, suivez les étapes sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.**

A. Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation :

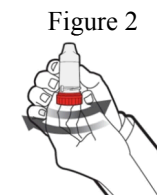
Vous ne devez préparer votre **NOUVEL** inhalateur pour utilisation qu'**une seule fois**. Vous n'avez pas besoin de répéter ces étapes, même si l'inhalateur n'est pas utilisé régulièrement.

ÉTAPE ① Dévissez et enlevez le couvercle (figure 1). Vous entendrez un léger bruit lorsque vous dévissez le couvercle. C'est normal.



ÉTAPE ② Tenez l'inhalateur à la verticale. Ne tenez pas l'inhalateur par l'embout buccal.

- Tournez la **molette rouge** le plus loin possible dans une direction (dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse; la direction dans laquelle vous tournez la molette en premier n'a aucune importance).
- Tournez la molette rouge le plus loin possible dans la direction opposée (figure 2).
- À un certain moment lorsque vous tournez la molette, **vous entendrez un «déclat»**. Cela fait partie du processus de préparation.



ÉTAPE ③ **Répétez l'ÉTAPE ②** une autre fois. Ensuite, suivez les étapes sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose, en commençant à l'ÉTAPE ②.**

B. Comment prendre une dose :

Pour prendre une dose correctement, suivez ces 4 étapes :

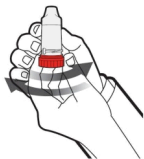
ÉTAPE ① Dévissez et enlevez le couvercle (figure 1). Vous entendrez un léger bruit lorsque vous dévissez le couvercle. C'est normal.



ÉTAPE ② Tenez l'inhalateur à la verticale. Ne tenez pas l'inhalateur par l'embout buccal.

Figure 2

- Tournez la **molette rouge** le plus loin possible dans une direction (dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse; la direction dans laquelle vous tournez la molette en premier n'a aucune importance).
- Tournez la molette rouge le plus loin possible dans la direction opposée (figure 2).



Une dose est maintenant chargée.

- À un certain moment lorsque vous tournez la molette, **vous entendrez un «déclic»**. Cela fait partie du processus de chargement.

Remarque : Si vous **échappez** ou **agitez** accidentellement SYMBICORT TURBUHALER, ou si vous **expirez** dedans après avoir chargé une dose, la dose sera perdue. Dans ce cas, répétez l'ÉTAPE ② pour charger une nouvelle dose.

ÉTAPE ③ **Expirez** en gardant la bouche éloignée de l'embout buccal (figure 3). Ensuite, placez doucement l'embout buccal entre les dents.

Figure 3



ÉTAPE ④ Refermez les lèvres autour de l'embout buccal. Ne mordillez pas l'embout buccal.

- **Inspirez aussi vivement et profondément** que vous le pouvez (figure 4).
- Vous pouvez ne pas goûter ni sentir le médicament pendant l'inhalation. C'est normal.
- Avant d'expirer, n'oubliez pas de retirer l'inhalateur de la bouche.

Figure 4



Si plus d'une dose a été prescrite, répétez les ÉTAPES ② à ④. Après avoir pris le nombre de doses prescrit, **revissez le couvercle sur l'inhalateur.** Rincez-vous la bouche avec de l'eau, mais sans l'avaler.

Remarque : N'essayez pas d'enlever l'embout buccal ou de le faire tourner. L'embout buccal peut tourner, mais il est fixé à l'inhalateur et ne doit pas être enlevé. N'utilisez pas l'inhalateur TURBUHALER s'il a été endommagé.

J'ai oublié combien de fois j'ai tourné la molette rouge. Que dois-je faire?

L'inhalateur TURBUHALER est conçu de manière à charger uniquement une dose à la fois. Si vous vous ne souvenez plus du nombre de fois que vous avez tourné la molette rouge, vous pouvez recommencer le processus. Suivez les étapes ci-dessous. Vous ne chargerez pas deux doses.

Si vous utilisez un **NOUVEL** inhalateur pour la première fois, commencez au début de l'ÉTAPE ② sous la section **A**, intitulée **Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation.**

Si vous utilisez déjà régulièrement votre inhalateur, commencez au début de l'ÉTAPE ② sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.**

Comment savoir si ma dose a été chargée?

En tournant la molette rouge le plus loin possible dans une direction PUIS dans l'autre, vous chargerez correctement une dose de médicament. À un certain moment durant le processus, vous entendrez un «déclic». Cela fait partie du processus de chargement. Si vous n'êtes pas certain d'avoir entendu un «déclic», répétez à partir du début de l'ÉTAPE ② sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.** Cela n'entraînera pas le chargement de deux doses. L'inhalateur TURBUHALER est conçu de manière à charger uniquement une dose à la fois.

Comment dois-je nettoyer mon inhalateur?

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.

Comment savoir quand il est temps d'utiliser un nouvel inhalateur?

SYMBICORT TURBUHALER est muni d'un indicateur de doses. L'indicateur de doses vous indique environ 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 (figure 5). Quand le chiffre «0» sur fond rouge atteint le milieu de la fenêtre repère, il est temps de jeter l'inhalateur. Le bruit que vous entendez lorsque vous agitez l'inhalateur est produit par le dessiccateur et non par le médicament. SYMBICORT TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.

Figure 5



EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires courants sont les suivants :

IMPORTANT : À LIRE

- Maux de tête
- Tremblements
- Sensation de cœur qui bat
- Toux
- Irritation de la bouche et/ou de la gorge
- Enrouement

Les effets secondaires moins courants sont les suivants :

- Nausées
- Difficultés à dormir
- Agitation
- Incapacité de se détendre ou nervosité
- Étourdissements
- Crampes musculaires

Les effets secondaires rares sont les suivants :

- Contusions
- Dépression ou troubles du comportement

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

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 aggravation de la respiration sifflante, de la toux, de l'oppression dans la poitrine ou de l'essoufflement.
- Vous dépassez le maximum d'inhalations quotidiennes (8 inhalations par jour).
- Vous augmentez constamment l'usage de SYMBICORT TURBUHALER comme traitement de secours ou de votre traitement de secours à action rapide pendant 2 semaines sans obtenir une meilleure maîtrise de l'asthme.
- Vos symptômes vous réveillent la nuit.
- Votre débitmètre de pointe indique une valeur de 60 à 80 % de la valeur prédite ou de votre maximum personnel.

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 indiquent 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 et/ou d'oppression dans la poitrine (c.-à-d. indications d'une infection des voies respiratoires).**
- **Enflure inexplicite.**
- **Fièvre inexplicite.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Bronchospasme : Respiration sifflante accrue ou oppression dans la poitrine ou difficulté à respirer immédiatement après l'inhalation de SYMBICORT TURBUHALER.			√
	Réactions d'hypersensibilité : Éruption cutanée ou autre effet sur la peau ou dans les yeux, démangeaisons ou fièvre.			√

IMPORTANT : À LIRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
	Réactions allergiques : Enflure des lèvres, du visage ou du cou accompagnée d'une difficulté à respirer, à parler et à avaler (œdème de Quincke) et réaction anaphylactique.			√
	Battements cardiaques rapides et irréguliers.		√	
Très rare	Syndrome de Cushing : (hypercorticisme) : Gain de poids rapide, en particulier autour du tronc et du visage, faciès lunaire, transpiration excessive, amincissement de la peau avec tendance aux ecchymoses («bleus») et sécheresse; faiblesse musculaire et osseuse.		√	
	Hausse du taux de sucre dans le sang : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim.			√
In-connu	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss) : Maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite grave et aggravation des problèmes pulmonaires ou respiratoires.		√	
	Glaucome : Pression accrue dans l'œil et/ou douleur oculaire.		√	
	Cataracte : Opacification du cristallin, vision trouble et/ou douleur oculaire.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
	Fractures osseuses ou ostéoporose : Dans des situations où des personnes en bonne santé ne se fractureraient pas normalement un os, vous pourriez ressentir une douleur subite à n'importe quel endroit, et particulièrement dans le poignet, la colonne vertébrale ou la hanche. Cela pourrait être une fracture.		√	
	Pneumonie (une infection des poumons) : Fièvre, frissons, augmentation de la production d'expectorations, changement de la couleur des expectorations, augmentation de la toux ou des difficultés à respirer.		√	

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 vue et de la portée des enfants.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- **En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou**
- **En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez 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 : www.astrazeneca.ca ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au : 1-800-461-3787

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 d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2002 – 2019

Dernière révision : 26 septembre 2019