

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BiResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient environ 5 milligrammes de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche.

Inhalateur de couleur blanche avec capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BiResp Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement.

Asthme

BiResp Spiromax est indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action « à la demande ».
- ou
- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action.

BPCO

Traitement symptomatique de la BPCO associée à un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) < 70 % de la valeur théorique chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

BiResp Spiromax ne doit pas être utilisée pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

BiResp Spiromax n'est pas un traitement approprié pour le patient adulte présentant un asthme léger qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par un corticostéroïde inhalé et des agonistes des β_2 adréno-récepteurs inhalés à courte durée « à la demande ».

La posologie de BiResp Spiromax est individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il convient d'en tenir compte non seulement à l'initiation d'un traitement comportant une association de médicaments mais également lors de l'adaptation de la dose d'entretien. Si un patient a besoin d'une association de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant l'association, des doses appropriées d'agonistes β_2 -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes en inhalateurs individuels devront être prescrites.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une réduction progressive de la dose de BiResp Spiromax peut être envisagée. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de BiResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose la plus faible permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes.

S'il est approprié de diminuer la posologie à une dose plus faible que celle qui est disponible dans BiResp Spiromax, il est recommandé de passer à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose plus faible du corticostéroïde inhalé. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec un corticostéroïde inhalé uniquement.

Dans la pratique courante, lorsque les symptômes sont contrôlés par une administration de deux doses quotidiennes avec un produit à concentration inférieure, un rythme d'administration d'une dose quotidienne peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace, lorsque selon l'avis du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle au lieu d'un traitement utilisant un corticostéroïde inhalé seul.

Il existe deux approches thérapeutiques avec BiResp Spiromax :

BiResp Spiromax en traitement de fond continu : BiResp Spiromax est pris en traitement de fond continu, avec un inhalateur contenant un bronchodilatateur à action rapide, à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme.

BiResp Spiromax en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme : BiResp Spiromax est pris en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme.

BiResp Spiromax en traitement de fond continu

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 à 2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour au maximum.

L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

BiResp Spiromax en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de BiResp Spiromax et utilisent aussi BiResp Spiromax à la demande, en présence de symptômes. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition BiResp Spiromax en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

Chez les patients utilisant BiResp Spiromax à la demande, il convient de déterminer entre patient et médecin si son administration pour prévenir une bronchoconstriction induite par les allergènes ou l'exercice est adaptée en prenant en considération la fréquence du besoin d'utilisation. Dans les cas où il est nécessaire de recourir fréquemment à un bronchodilatateur sans avoir à augmenter la dose de corticostéroïdes inhalés, un traitement alternatif doit être prescrit pour soulager les symptômes.

BiResp Spiromax en traitement de fond continu et à la demande en cas de symptômes de l'asthme doit être envisagé en particulier chez les patients avec :

- un contrôle insuffisant de l'asthme et qui nécessitent souvent l'administration d'un traitement « à la demande » pour soulager les symptômes de l'asthme
- des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale

Il est recommandé de surveiller étroitement les effets indésirables dose-dépendants chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de BiResp Spiromax pour le traitement des symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : La dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, à raison d'une inhalation matin et soir, ou de 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire si besoin en cas de survenue de symptômes de l'asthme. Si les symptômes persistent au bout de quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

BPCO

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 2 inhalations deux fois par jour

Populations particulières :

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'une association à dose fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisation hépatique, en

conséquence, une augmentation de l'exposition systémique chez les patients présentant une cirrhose sévère du foie est attendue.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BiResp Spiromax chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Ce médicament n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie inhalée

Spiromax est un inhalateur actionné par l'inspiration, ce qui signifie que les substances actives sont délivrées dans les voies aériennes lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal. Les patients présentant un asthme modéré et sévère ont un débit inspiratoire suffisant pour que Spiromax délivre la dose thérapeutique (voir rubrique 5.1).

BiResp Spiromax doit être utilisé correctement pour fournir un traitement efficace. Ainsi, il convient de conseiller aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation détaillées dans cette dernière.

L'utilisation de BiResp Spiromax consiste en trois étapes : ouverture, inspiration et fermeture (voir description ci-dessous).

Ouverture : Tenir Spiromax avec le capuchon de l'embout buccal vers le bas et ouvrir l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic.

Inspiration : Placer l'embout buccal entre les dents et placer les lèvres autour de l'embout buccal, ne pas mordre l'embout buccal de l'inhalateur. Inspirer profondément à travers l'embout buccal. Retirer Spiromax de la bouche en bloquant l'inspiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans gêne. .

Fermeture : Expirer doucement et fermer le capuchon de l'embout buccal

Il est également important de dire aux patients de ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation, de ne pas souffler dans Spiromax, et de ne pas obstruer les aérations du dispositif lorsqu'ils préparent l'étape d'« inspiration ».

Les patients doivent également rincer leur bouche avec de l'eau après l'inhalation (voir rubrique 4.4)

Il est possible que le patient perçoive un goût en utilisant BiResp Spiromax lié à la présence de à l'excipient, le lactose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Il est conseillé de diminuer progressivement la dose lorsque le traitement doit être interrompu et de ne pas arrêter brutalement le traitement. Un arrêt complet des corticostéroïdes inhalés ne doit être envisagé que lorsqu'il est temporairement nécessaire dans le but de confirmer un diagnostic d'asthme.

Il convient de prévenir les patients de la nécessité d'une consultation immédiate, si en dépit d'un traitement bien conduit, les patients jugent le traitement inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de BiResp Spiromax (voir rubrique 4.2). Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de l'asthme ou de la BPCO doit faire craindre la mise en jeu du pronostic vital du patient et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Dans ces circonstances, une supplémentation par des corticostéroïdes oraux ou une antibiothérapie en cas d'infection doit être envisagé.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur en cas de crise, qu'il s'agisse de BiResp Spiromax (pour les patients asthmatiques qui utilisent BiResp Spiromax en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme) ou d'un bronchodilatateur à action rapide différent (pour les patients asthmatiques qui utilisent BiResp Spiromax uniquement en traitement de fond continu).

Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de BiResp Spiromax de façon continue conformément à la prescription, même en l'absence de symptômes. L'utilisation de BiResp Spiromax en prophylaxie, par ex., avant un effort physique, n'a pas été étudiée. Les inhalations de BiResp Spiromax en traitement symptomatique doivent être utilisées pour soulager les symptômes asthmatiques mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, par ex., avant un effort physique. Par conséquent, il convient d'envisager l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct.

Symptômes asthmatiques

L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de BiResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. Une fois les symptômes asthmatiques contrôlés, la dose de BiResp Spiromax peut être progressivement diminuée. Quand il est approprié d'ajuster la dose à une dose inférieure à celle disponible pour BiResp Spiromax, un passage à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose inférieure du corticostéroïde inhalé est requis.

Il est important de réévaluer régulièrement les patients pendant que la dose de traitement est progressivement diminuée.

Le traitement par BiResp Spiromax ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou si le patient présente une aggravation ou une dégradation aiguë de son asthme.

De graves effets indésirables et exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement par BiResp Spiromax. Les patients doivent poursuivre le traitement mais consulter un médecin si les symptômes asthmatiques ne sont pas contrôlés ou s'aggravent à l'introduction de BiResp Spiromax.

Aucune donnée d'étude clinique n'est disponible concernant l'utilisation de BiResp Spiromax chez les patients atteints de BPCO présentant un VEMS > 50 % de la valeur normale attendue avant bronchodilatation et un VEMS < 70 % de la valeur normale attendue après bronchodilatation (voir rubrique 5.1).

Un bronchospasme paradoxal peut apparaître, avec une augmentation du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement immédiatement après l'inhalation. Si le patient présente un

bronchospasme paradoxal, BiResp Spiromax doit être arrêté immédiatement et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un autre traitement doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond au bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique 4.8).

Effets systémiques

La corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier, lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale.

Les effets systémiques possibles incluent notamment : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, et un glaucome. Un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité peut survenir plus rarement en particulier chez l'enfant) (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de régulièrement surveiller la croissance des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de diminuer la dose de corticostéroïde inhalé à la dose la plus faible permettant de contrôler l'asthme, si possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être rigoureusement évalués. Par ailleurs, il peut être envisagé d'adresser le patient à un pneumopédiatre.

Les données limitées provenant d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte. Cependant, une réduction légère mais transitoire de la croissance généralement au cours de la première année de traitement a été observée (1 cm environ).

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Effets sur la densité osseuse

Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées et présentant des facteurs de risque co-existants d'ostéoporose.

Les études à long terme avec le budésonide inhalé menées chez des enfants à des doses moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) par jour ou chez des adultes à des doses de 800 microgrammes (dose mesurée) par jour n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Aucune information n'est disponible sur l'effet d'une association fixe budésonide/fumarate de formotérol dihydraté à des doses plus élevées.

Fonction surrénalienne

Il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement par l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol, chez des patients ayant un risque d'inhibition de la fonction surrénalienne en raison d'une corticothérapie systémique antérieure.

L'instauration d'un traitement par du budésonide inhalé réduit le recours à des corticoïdes oraux, cependant, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients anciennement traités par corticoïdes oraux. La normalisation de la

fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Corticothérapie à doses élevées

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, une corticothérapie systémique de supplémentation doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.

La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë. Le tableau clinique d'une insuffisance surrénalienne aiguë est atypique mais peut inclure les symptômes suivants : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie systémique de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

Passage de la corticothérapie orale à la corticothérapie par voie inhalée

Lors du passage d'une corticothérapie par voie orale à l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol inhalé, une diminution de l'action systémique de la corticothérapie peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques ou inflammatoires tels qu'une rhinite, un eczéma, des arthralgies et des douleurs musculaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance globale en glucocorticoïde doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Dans ces cas, il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Infections buccales

Il convient de conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation, afin de limiter au maximum le risque de candidose oropharyngée. En cas d'infection oropharyngée, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires prises pour le traitement des symptômes.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

Le traitement concomitant par itraconazole, ritonavir ou autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre

l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. L'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol est déconseillée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Précautions en cas de maladies particulières

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté doit être administrée avec précaution aux patients atteints de thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, sténose aortique sous valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou tout autre trouble cardiovasculaire sévère, telles qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies respiratoires.

Des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

Agonistes β_2 -adrénergiques

Les agonistes β_2 -adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie potentiellement grave.

L'association d'un traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques et d'autres médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémiant (ex., dérivés xanthiques, stéroïdes et diurétiques), peut augmenter l'effet hypokaliémiant de l'agoniste β_2 -adrénergique.

Le traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de cétones.

Il convient d'accorder une attention particulière aux cas d'asthme instable nécessitant l'utilisation supplémentaire de bronchodilatateurs destinés à traiter les crises ainsi qu'aux cas d'asthme aigu sévère car l'hypoxie peut majorer le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les concentrations plasmatiques de potassium.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacocinétiques

Les niveaux plasmatiques de budésonide semblent nettement augmentés par les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone et inhibiteurs de la protéase du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et du budésonide doit être aussi long que possible (voir rubrique 4.4). Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté en traitement de fond continu et à la demande, en cas de symptômes de l'asthme n'est pas recommandée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les niveaux plasmatiques du budésonide administré simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) d'un facteur 6 en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été augmentée de seulement un facteur 3 en moyenne, ce qui montre que l'espacement des administrations peut réduire l'augmentation des niveaux plasmatiques. Des données limitées concernant cette interaction pour le budésonide inhalé à doses élevées indiquent qu'une augmentation marquée des concentrations plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4 peut se produire si l'itraconazole, à raison de 200 mg une fois par jour, est administré simultanément avec du budésonide inhalé (dose unique de 1 000 microgrammes).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Interactions pharmacodynamiques

Les β -bloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit donc pas être administrée en même temps que des β -bloquants (y compris en collyre), sauf en cas de nécessité absolue.

L'administration concomitante de quinidine, de dysopyramide, de procaïnamide, de phénotiazines, d'antihistaminiques (terfénaire) et d'antidépresseurs tricycliques peut allonger l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

En outre, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux β_2 mimétiques.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO, y compris les médicaments aux propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter la survenue de poussées hypertensives.

Il existe un risque important d'arythmies chez les patients subissant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

La prise concomitante d'autres médicaments β -adrénergiques ou anticholinergiques peut provoquer un effet bronchodilatateur supplémentaire.

Le risque de survenue d'arythmies est augmenté en cas d'hypokaliémie chez les patients traités par des digitaliques.

Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme n'a été mise en évidence.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique relative à la grossesse n'est disponible pour une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ou le traitement concomitant par formotérol et budésonide. Les données issues d'une étude sur le développement embryon-fœtal chez le rat n'ont montré aucun effet supplémentaire lié à l'association.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études animales, le formotérol a montré une toxicité dans les études de reproduction, à des niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données recueillies sur environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'usage de budésonide inhalé. Des études animales ont mis en évidence un effet malformatif des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3). Il est peu probable que ces données soient pertinentes chez l'homme aux doses recommandées.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'exposition pré-natale à un excès de glucocorticostéroïdes est associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes.

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il conviendra toujours de rechercher la dose minimale efficace de BiResp Spiromax susceptible d'assurer un contrôle satisfaisant de l'asthme.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu sur le nourrisson allaité. On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel.

Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel.

L'utilisation d'une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez la femme qui allaite ne pourrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour l'enfant.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets potentiels du budésonide sur la fertilité. Les études sur la reproduction effectuées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles à des niveaux d'exposition systémique élevés (voir rubrique 5.3).

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

BiResp Spiromax n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme BiResp Spiromax contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. Aucune augmentation de ces effets indésirables n'a été rapportée suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2 -adrénergique, tels que les tremblements et les palpitations. Ils ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO pendant 3 ans, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10 % et de 6 %, contre 4 % et 3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par ex., exanthème, urticaire, prurit, dermatite, œdème de Quincke et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, modifications du comportement (en particulier chez l'enfant)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome
	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, par ex., fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, Allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Pression artérielle instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, dysphonie, incluant l'enrouement
	Rare	Bronchospasme
	Très rare	Bronchospasme paradoxal
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

Description de certains effets indésirables

La candidose oropharyngée est due au dépôt de la substance active. Il convient de conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose afin de minimiser ce risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique local sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée.

Un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. BiResp Spiromax doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement moins souvent que lors d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de l'adaptation au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle.

Le traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes β_2 -adrénergiques : tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes rapportés lors de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Un traitement d'accompagnement et symptomatique peut être indiqué. L'administration de 90 microgrammes sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné de conséquences cliniques en terme de sécurité.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à des problèmes cliniques lors d'un surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées de budésonide induit une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques, tels que l'hypercorticisme et la freination de la fonction surrénalienne.

Lorsque le traitement par BiResp Spiromax doit être interrompu en raison d'un surdosage en formotérol, la mise en place d'un traitement adéquat par corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour maladies obstructives des voies respiratoires, adrénérgiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

Code ATC : R03AK07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

BiResp Spiromax contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui font preuve d'effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement de fond continu et pour soulager les symptômes à la demande, soit pour le traitement de fond continu de l'asthme. Les modes d'action des deux substances sont discutés ci-dessous.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, se traduisant par une diminution des symptômes et des exacerbations de l'asthme. Les effets indésirables du budésonide inhalé sont moins sévères que ceux des corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est inconnu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste β_2 -adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, et apparaît dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet persiste au moins 12 heures après administration d'une seule dose.

Efficacité et sécurité clinique

Asthme

Traitement de fond continu de l'asthme par budésonide/formotérol

Des études cliniques menées chez des adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliorait les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminuait le nombre d'exacerbations.

Dans deux études cliniques portant sur 12 semaines, l'efficacité de l'association budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire était égale à celle de l'association libre de budésonide et de formotérol, et était supérieure à celle du budésonide seul. Tous les bras de traitement utilisaient un agoniste β_2 -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Aucun signe d'une diminution de l'efficacité au cours du temps n'a été observé.

Dans deux études pédiatriques de 12 semaines, 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités avec une dose d'entretien de budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et la prise d'un agoniste β_2 -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Dans les deux études, une amélioration de la fonction pulmonaire a été observée et le traitement a été bien toléré comparativement à la dose correspondante de budésonide seul.

Traitement de fond continu et à la demande pour soulager les symptômes de l'asthme par budésonide/formotérol

Au total, 12 076 patients asthmatiques ont été inclus dans 5 études cliniques en double aveugle (4 447 patients ont été randomisés pour recevoir l'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés.

L'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme a entraîné des réductions statistiquement et cliniquement significatives du nombre

d'exacerbations sévères au niveau de toutes les comparaisons dans les 5 études. Ces études comparaient l'association budésonide/formotérol administrée à une dose d'entretien plus élevée, avec de la terbutaline en cas de crise (étude 735) et avec l'association budésonide/formotérol à la même dose d'entretien, soit avec du formotérol soit avec de la terbutaline en cas de crise (étude 734) (voir tableau ci-dessous). Dans l'étude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont été comparables dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont diminué et la fonction pulmonaire s'est améliorée comparativement aux deux traitements de comparaison. Dans les 5 études combinées, les patients qui utilisaient budésonide/formotérol pour le traitement d'entretien et pour soulager les symptômes n'avaient, en moyenne, pas utilisé leur médicament de crise pendant 57 % des jours de traitement. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au fil du temps.

Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques

N° de l'étude Durée	Groupes de traitement	N	Exacerbations sévères ^a	
			Événements	Événements/patient/an
Étude 735 6 mois	Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande	1 103	125	0,23^b
	Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 320/9 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2 x 25/125 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 119	208	0,38
Étude 734 12 mois	Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande	1 107	194	0,19^b
	Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + formotérol 4,5 µg à la demande	1 137	296	0,29
	Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1 138	377	0,37

^a Hospitalisation/traitement d'urgence ou traitement par corticoïdes oraux

^b La réduction de la fréquence des exacerbations est statistiquement significative (P < 0,01) pour les deux comparaisons

Dans 2 autres études menées chez des patients nécessitant une surveillance médicale en raison de symptômes asthmatiques aigus, l'association budésonide/formotérol a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.

BPCO

Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 36 % de la valeur normale attendue. Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.

Débit inspiratoire de pointe avec le dispositif Spiromax

Une étude randomisée, en ouvert et contrôlée contre placebo a été menée chez des enfants et des adolescents asthmatiques (6-17 ans), des adultes asthmatiques (18-45 ans), des adultes atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO ; > 50 ans) et des volontaires sains (18-45 ans) pour évaluer le débit inspiratoire de pointe (DIP) et d'autres paramètres d'inhalation associés suite à une inhalation utilisant un dispositif Spiromax (contenant un placebo) comparé à une inhalation

utilisant un inhalateur de poudre sèche multidoses déjà disponible dans le commerce (contenant un placebo). L'impact d'une formation adéquate à la technique d'inhalation avec un inhalateur poudre sur la vitesse et le volume d'inhalation a également été évalué. Les données de l'étude indiquent que quels que soient l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes asthmatiques, ainsi que les patients atteints d'une BPCO, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant avec Spiromax, similaire à celui obtenu avec l'inhalateur de poudre sèche multidoses disponible dans le commerce. Les DIP obtenus par les patients souffrant d'asthme ou de BPCO étaient en moyenne supérieurs à 60 l/min, un débit auquel les deux inhalateurs étudiés sont connus pour délivrer des quantités comparables de médicament dans les poumons. Très peu de patients présentaient des DIP inférieurs à 40L/min ; quand les DIP étaient inférieurs à 40L/min il ne semblait y avoir aucun regroupement par âge ou sévérité de la maladie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'association fixe de budésonide et de formotérol, et les produits seuls correspondants, se sont révélés bioéquivalents en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Malgré cela, une légère augmentation de la suppression de cortisol a été observée après l'administration de l'association fixe, par rapport aux produits seuls. On considère que cette différence n'a pas d'impact sur la tolérance clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les composants respectifs étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol pris isolément ou sous forme d'association fixe. Après la prise de l'association à fixe, l'aire sous la courbe (ASC) était légèrement plus élevée pour le budésonide, alors que la vitesse d'absorption et le pic plasmatique étaient plus importants. Pour le formotérol, le pic plasmatique était comparable après prise de l'association fixe. Le budésonide inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de budésonide dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire se situe dans le même intervalle que chez l'adulte pour la même dose donnée. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées.

Le formotérol inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, présents surtout sous forme de dérivés conjugués inactifs). Le budésonide subit un important effet de premier passage (environ 90 %) au niveau du foie, avec formation de métabolites à activité glucocorticostéroïde réduite. L'activité glucocorticostéroïde des métabolites les plus importants, le 6- β -hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxyprednisolone est de moins 1 % de celle du budésonide. Aucun indice évocateur d'une interactions métaboliques ou d'effet sur la fixation aux protéines plasmatiques n'a été observé entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisation hépatique, suivie d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous

forme inchangée dans l'urine. Le formotérol a une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés tels quels ou sous forme conjuguée dans l'urine. Des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (près de 1,2 l/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les enfants et les patients insuffisants rénaux n'est pas connue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints de maladies hépatiques.

Profil pharmacocinétique de BiResp Spiromax

Dans les études pharmacocinétiques avec et sans administration de charbon, BiResp Spiromax a été évalué par comparaison avec une autre association fixe inhalée approuvée contenant les mêmes principes actifs, à savoir du budésonide et du formotérol, et s'est révélé équivalent à la fois en termes d'exposition systémique (sécurité) et de dépôt pulmonaire (efficacité).

Linéarité/non-linéarité

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets toxiques observés chez l'animal avec le budésonide et le formotérol, en association ou seuls, sont associés à une activité pharmacologique exagérée.

Dans des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, les corticostéroïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme aux doses recommandées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec du formotérol ont montré une légère diminution de la fertilité chez le rat mâle lors d'une exposition systémique à fortes doses de formotérol, ainsi que des pertes implantatoires, une diminution de la survie postnatale et une diminution du poids à la naissance lors d'une exposition systémique sensiblement plus importante que celle atteinte dans la pratique clinique. Ces résultats chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture du sachet en aluminium : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur est blanc et muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé. Les parties de l'inhalateur en contact avec le médicament/les muqueuses sont en acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polyéthylène (PE) et polypropylène (PP). Chaque inhalateur contient 120 doses et est emballé dans un sachet en aluminium.

Multipacks contenant 1, 2 ou 3 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014

Date du dernier renouvellement : 8 avril 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BiResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée à la sortie l'embout buccal du Spiromax contient 320 microgrammes de budésonide et 9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient environ 10 milligrammes de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche.

Inhalateur de couleur blanche avec capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BiResp Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18ans et plus uniquement.

Asthme

BiResp Spiromax est indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action « à la demande ».
- ou
- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action.

BPCO

Traitement symptomatique de la BPCO associée à un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) < 70 % de la valeur théorique chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

BiResp Spiromax ne doit pas être utilisée pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

BiResp Spiromax n'est pas un traitement approprié pour le patient adulte présentant un asthme léger qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par un corticostéroïde inhalé et des agonistes des β_2 adrénorécepteurs inhalés à courte durée « à la demande ».

La posologie de BiResp Spiromax est individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il convient d'en tenir compte non seulement à l'initiation d'un traitement comportant une association de médicaments mais également lors de l'adaptation de la dose d'entretien. Si un patient a besoin d'une association de doses différente de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant l'association, des doses appropriées d'agonistes β_2 -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes en inhalateurs individuels devront être prescrites.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une réduction progressive de la dose de BiResp Spiromax peut être envisagée. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de BiResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose la plus faible permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. Quand il est approprié d'ajuster la dose à une dose inférieure à celle disponible pour BiResp Spiromax, un passage à une association à dose fixe alternative de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose inférieure du corticostéroïde inhalé est requis. Quand un contrôle à long terme des symptômes est maintenu avec la dose la plus faible recommandée, la prochaine étape peut inclure un test du corticostéroïde inhalé seul.

Dans la pratique courante, lorsque les symptômes sont contrôlés par une administration de deux doses quotidiennes avec un produit à concentration inférieure, un rythme d'administration d'une dose quotidienne peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace, lorsque selon l'avis du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle au lieu d'un traitement utilisant un corticostéroïde inhalé seul.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations deux fois par jour au maximum.

L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

BiResp Spiromax 320 microgrammes/9,0 microgrammes doit être utilisé en traitement d'entretien uniquement. Des dosages plus faibles de BiResp Spiromax sont disponibles pour le traitement d'entretien et symptomatique.

BPCO

Doses recommandées :

Adultes (18ans et plus) :

1 inhalation deux fois par jour

Populations particulières :

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisation hépatique, en conséquence, une augmentation de l'exposition systémique chez les patients présentant une cirrhose sévère du foie est attendue.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BiResp Spiromax chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Ce médicament n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie inhalée

Spiromax est un inhalateur actionné par l'inspiration, ce qui signifie que les substances actives sont délivrées dans les voies aériennes lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal. Les patients présentant un asthme modéré et sévère ont un débit inspiratoire suffisant pour que Spiromax délivre la dose thérapeutique (voir rubrique 5.1).

BiResp Spiromax doit être utilisé correctement pour fournir un traitement efficace. Ainsi, il convient de conseiller aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation détaillées dans cette dernière.

L'utilisation de BiResp Spiromax consiste en trois étapes : ouverture, inspiration et fermeture (voir description ci-dessous).

Ouverture : Tenir Spiromax avec le capuchon de l'embout buccal vers le bas et ouvrir l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic.

Inspiration : Placer l'embout buccal entre les dents et placer les lèvres autour de l'embout buccal, ne pas mordre l'embout buccal de l'inhalateur. Inspirez profondément à travers l'embout buccal. Retirer Spiromax de la bouche en bloquant l'inspiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans gêne. **Fermeture :** Expirer doucement et fermer le capuchon de l'embout buccal

Il est également important de dire aux patients de ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation, de ne pas souffler dans Spiromax, et de ne pas obstruer les aérations du dispositif lorsqu'ils préparent l'étape d'« inspiration ».

Les patients doivent également rincer leur bouche avec de l'eau après l'inhalation (voir rubrique 4.4)

Il est possible que le patient perçoive un goût en utilisant BiResp Spiromax lié à la présence de l'excipient, le lactose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Il est conseillé de diminuer progressivement la dose lorsque le traitement doit être interrompu et de ne pas arrêter brutalement le traitement.

Il convient de prévenir les patients de la nécessité d'une consultation immédiate, si en dépit d'un traitement bien conduit, les patients jugent le traitement inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de BiResp Spiromax (voir rubrique 4.2).

Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de l'asthme ou de la BPCO doit faire craindre la mise en jeu du pronostic vital du patient et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Dans ces circonstances, une supplémentation t par des corticostéroïdes oraux ou une antibiothérapie en cas d'infection doit être envisagé.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur en cas de crise, qu'il s'agisse de BiResp Spiromax (pour les patients asthmatiques qui utilisent BiResp Spiromax en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme) ou d'un bronchodilatateur à action rapide différent (pour les patients asthmatiques qui utilisent BiResp Spiromax uniquement en traitement de fond continu).

Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de BiResp Spiromax de façon continue conformément à la prescription, même en l'absence de symptômes. L'utilisation de BiResp Spiromax en prophylaxie, par ex., avant un effort physique, n'a pas été étudiée. Les inhalations de BiResp Spiromax en traitement symptomatique doivent être utilisées pour soulager les symptômes asthmatiques mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, par ex., avant un effort physique. Par conséquent, il convient d'envisager l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct.

Symptômes asthmatiques

L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de BiResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. Une fois les symptômes asthmatiques contrôlés, la dose de BiResp Spiromax peut être progressivement diminuée. Quand il est approprié d'ajuster la dose à une dose inférieure à celle disponible pour BiResp Spiromax, un passage à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose inférieure du corticostéroïde inhalé est requis.

Il est important de réévaluer régulièrement les patients chez qui le traitement est arrêté progressivement.

Le traitement par BiResp Spiromax ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou si le patient présente une aggravation ou une dégradation aiguë de son asthme.

De graves effets indésirables et exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement par BiResp Spiromax. Les patients doivent poursuivre le traitement mais consulter un médecin si les symptômes asthmatiques ne sont pas contrôlés ou s'aggravent à l'introduction de BiResp Spiromax.

Aucune donnée d'étude clinique n'est disponible concernant l'utilisation de BiResp Spiromax chez les patients atteints de BPCO présentant un VEMS > 50 % de la valeur normale attendue avant

bronchodilatation et un VEMS < 70 % de la valeur normale attendue après bronchodilatation (voir rubrique 5.1).

Un bronchospasme paradoxal peut apparaître, avec une augmentation du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement immédiatement après l'inhalation. Si le patient présente un bronchospasme paradoxal, BiResp Spiromax doit être arrêté immédiatement et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un autre traitement doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond au bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique 4.8).

Effets systémiques

La corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier, lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale.

Les effets systémiques possibles incluent notamment : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, et un glaucome. Un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité peut survenir plus rarement en particulier chez l'enfant) (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de régulièrement surveiller la croissance des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de diminuer la dose de corticostéroïde inhalé à la dose la plus faible permettant de contrôler l'asthme, si possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être rigoureusement évalués. Par ailleurs, il peut être envisagé d'adresser le patient à un pneumopédiatre.

Les données limitées provenant d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte. Cependant, une réduction légère mais transitoire de la croissance généralement au cours de la première année de traitement a été observée (1 cm environ).

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Effets sur la densité osseuse

Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées et présentant des facteurs de risque co-existants d'ostéoporose.

Les études à long terme avec le budésonide inhalé menées chez des enfants à des doses moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) par jour ou chez des adultes à des doses de 800 microgrammes (dose mesurée) par jour n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Aucune information n'est disponible sur l'effet d'une association fixe budésonide/fumarate de formotérol dihydraté à des doses plus élevées.

Fonction surrénalienne

Il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement par l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol, chez des patients ayant un risque d'inhibition de la fonction surrénalienne en raison d'une corticothérapie systémique antérieure.

L'instauration d'un traitement par du budésonide inhalé réduit le recours à des corticoïdes oraux, cependant, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients anciennement traités par corticoïdes oraux. La normalisation de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Corticothérapie à doses élevées

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, une corticothérapie systémique de supplémentation doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.

La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë. Le tableau clinique d'une insuffisance surrénalienne aiguë est atypique mais peut inclure les symptômes suivants : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie systémique de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

Passage de la corticothérapie orale à la corticothérapie par voie inhalée

Lors du passage d'une corticothérapie par voie orale à l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol inhalé, une diminution de l'action systémique de la corticothérapie peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques ou inflammatoires tels qu'une rhinite, un eczéma, des arthralgies et des douleurs musculaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance globale en glucocorticoïde doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Dans ces cas, il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Infections buccales

Il convient de conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation, afin de limiter au maximum le risque de candidose oropharyngée. En cas d'infection oropharyngée, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires prises pour le traitement des symptômes.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

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

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Interactions médicamenteuses

Le traitement concomitant par itraconazole, ritonavir ou autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. L'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol est déconseillée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Précautions en cas de maladies particulières

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté doit être administrée avec précaution aux patients atteints de thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, sténose aortique sous valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou tout autre trouble cardiovasculaire sévère, telles qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients atteints d'une tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies respiratoires.

Des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

Agonistes β_2 -adrénergiques

Les agonistes β_2 -adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie potentiellement grave. L'association d'un traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques et d'autres médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémiant (ex., dérivés xanthiques, stéroïdes et diurétiques), peut augmenter l'effet hypokaliémiant de l'agoniste β_2 -adrénergique.

Le traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de cétones.

Il convient d'accorder une attention particulière aux cas d'asthme instable nécessitant l'utilisation supplémentaire de bronchodilatateurs destinés à traiter les crises ainsi qu'aux cas d'asthme aigu sévère car l'hypoxie peut majorer le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les concentrations plasmatiques de potassium.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacocinétiques

Les niveaux plasmatiques de budésonide semblent nettement augmentés par les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone et inhibiteurs de la protéase du VIH). La prise concomitante de ces

médicaments doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et du budésonide doit être aussi long que possible (voir rubrique 4.4).

Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les niveaux plasmatiques du budésonide administré simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) d'un facteur 6 en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été augmentée de seulement un facteur 3 en moyenne, ce qui montre que l'espacement des administrations peut réduire l'augmentation des niveaux plasmatiques. Des données limitées concernant cette interaction pour le budésonide inhalé à doses élevées indiquent qu'une augmentation marquée des concentrations plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4) peut se produire si l'itraconazole, à raison de 200 mg une fois par jour, est administré simultanément avec du budésonide inhalé (dose unique de 1 000 microgrammes).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Interactions pharmacodynamiques

Les β -bloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit donc pas être administrée en même temps que des bêtabloquants (y compris en collyre), sauf en cas de nécessité absolue.

L'administration concomitante de quinidine, de dysopyramide, de procainamide, de phénotiazines, d'antihistaminiques (terfénadine) et d'antidépresseurs tricycliques peut allonger l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

En outre, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux β_2 mimétiques.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO, y compris les médicaments aux propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter la survenue de poussées hypertensives.

Il existe un risque important d'arythmies chez les patients subissant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

La prise concomitante d'autres médicaments β -adrénergiques ou anticholinergiques peut provoquer un effet bronchodilatateur supplémentaire.

Le risque de survenue d'arythmies est augmenté en cas d'hypokaliémie chez les patients traités par des digitaliques.

Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme n'a été mise en évidence.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique relative à la grossesse n'est disponible pour une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ou pour le traitement concomitant par formotérol et budésonide. Les données issues d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat n'ont montré aucun effet supplémentaire lié à l'association.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études animales, le formotérol a montré une toxicité dans les études de reproduction, à des niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique 5.3).

Les données recueillies sur environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'usage de budésonide inhalé. Des études animales ont mis en évidence un effet malformatif des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3). Il est peu probable que ces données soient pertinentes chez l'homme aux doses recommandées.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'exposition pré-natale à un excès de glucocorticostéroïdes est associé à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes.

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il conviendra toujours de rechercher la dose minimale efficace de BiResp Spiromax susceptible d'assurer un contrôle satisfaisant de l'asthme.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu sur le nourrisson allaité. On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel.

Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel.

L'utilisation d'une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez la femme qui allaite ne pourrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour l'enfant.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets potentiels du budésonide sur la fertilité. Les études sur la reproduction effectuées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles à des niveaux d'exposition systémique élevés (voir rubrique 5.3).

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

BiResp Spiromax n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme BiResp Spiromax contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. Aucune augmentation de ces effets indésirables n'a été rapportée suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents sont les effets

indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2 -adrénergique, tels que les tremblements et les palpitations. Ils ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO pendant 3 ans, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10 % et de 6 %, contre 4 % et 3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par ex., exanthème, urticaire, prurit, dermatite, œdème de Quincke et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, modifications du comportement (en particulier chez l'enfant)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome
	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, par ex., fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, Allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Pression artérielle instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, dysphonie, incluant l'enrouement
	Rare	Bronchospasme
	Très rare	Bronchospasme paradoxal
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et	Peu fréquent	Crampes musculaires

Description de certains effets indésirables

La candidose oropharyngée est due au dépôt de la substance active. Il convient de conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose afin de minimiser ce risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique local sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée.

Un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. BiResp Spiromax doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement moins souvent que lors d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de l'adaptation au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle.

Le traitement par des agonistes β_2 -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes β_2 -adrénergiques: tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes rapportés lors de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Un traitement d'accompagnement et symptomatique peut être indiqué. L'administration de 90 microgrammes sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné de conséquences cliniques en terme de sécurité.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à des problèmes cliniques lors d'un surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées de budésonide induit une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques, tels que l'hypercorticisme et la freination de la fonction surrénalienne.

Lorsque le traitement par BiResp Spiromax doit être interrompu en raison d'un surdosage en formotérol, la mise en place d'un traitement adéquat par corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour maladies obstructives des voies respiratoires, adrénérgiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

Code ATC : R03AK07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

BiResp Spiromax contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui font preuve d'effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement de fond continu et pour soulager les symptômes à la demande, soit pour le traitement de fond continu de l'asthme.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, se traduisant par une diminution des symptômes et des exacerbations de l'asthme. Les effets indésirables du budésonide inhalé sont moins sévères que ceux des corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est inconnu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste β_2 -adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, et apparaît dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet persiste au moins 12 heures après administration d'une seule dose.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de fond continu de l'asthme par budésonide/formotérol

Des études cliniques menées chez des adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliorait les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminuait le nombre d'exacerbations.

Dans deux études cliniques portant sur 12 semaines, l'efficacité de l'association budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire était égale à celle de l'association libre de budésonide et de formotérol, et était supérieure à celle du budésonide seul. Tous les bras de traitement utilisaient un agoniste β_2 -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Aucun signe d'une diminution de l'efficacité au cours du temps n'a été observé.

Dans deux études pédiatriques de 12 semaines, 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités avec une dose d'entretien de budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et la prise d'un agoniste β_2 -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Dans les deux études, une amélioration de la fonction pulmonaire a été observée et le traitement a été bien toléré comparativement à la dose correspondante de budésonide seul.

BPCO

Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 36 % de la valeur normale attendue. Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement

diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.

Débit inspiratoire de pointe avec le dispositif Spiromax

Une étude randomisée, en ouvert et contrôlée contre placebo a été menée chez des enfants et des adolescents asthmatiques (6-17 ans), des adultes asthmatiques (18-45 ans), des adultes atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO ; > 50 ans) et des volontaires sains (18-45 ans) pour évaluer le débit inspiratoire de pointe (DIP) et d'autres paramètres d'inhalation associés suite à une inhalation utilisant un dispositif Spiromax (contenant un placebo) comparé à une inhalation utilisant un inhalateur de poudre sèche multidoses déjà disponible dans le commerce (contenant un placebo). L'impact d'une formation adéquate à la technique d'inhalation avec un inhalateur poudre sur la vitesse et le volume d'inhalation a également été évalué. Les données de l'étude indiquent que quels que soient l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes asthmatiques, ainsi que les patients atteints d'une BPCO, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant avec Spiromax, similaire à celui obtenu avec l'inhalateur de poudre sèche multidoses disponible dans le commerce. Les DIP obtenus par les patients souffrant d'asthme ou de BPCO étaient en moyenne supérieurs à 60 l/min, un débit auquel les deux inhalateurs étudiés sont connus pour délivrer des quantités comparables de médicament dans les poumons. Très peu de patients présentaient des DIP inférieurs à 40L/min ; quand les DIP étaient inférieurs à 40L/min il ne semblait y avoir aucun regroupement par âge ou sévérité de la maladie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'association fixe de budésonide et de formotérol, et les produits seuls correspondants, se sont révélés bioéquivalents en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Malgré cela, une légère augmentation de la suppression de cortisol a été observée après l'administration de l'association fixe, par rapport aux produits seuls. On considère que cette différence n'a pas d'impact sur la tolérance clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les composants respectifs étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol pris isolément ou sous forme d'association fixe. Après la prise de l'association à fixe, l'aire sous la courbe (ASC) était légèrement plus élevée pour le budésonide, alors que la vitesse d'absorption et le pic plasmatique étaient plus importants. Pour le formotérol, le pic plasmatique était comparable après prise de l'association fixe. Le budésonide inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de budésonide dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire se situe dans le même intervalle que chez l'adulte pour la même dose donnée. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées.

Le formotérol inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, présents surtout sous forme de dérivés conjugués inactifs). Le budésonide subit un important effet de premier passage (environ 90 %) au niveau du foie, avec formation de métabolites à activité glucocorticostéroïde réduite. L'activité glucocorticostéroïde des métabolites les plus importants, le 6- β -hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxyprednisolone est de moins 1 % de celle du budésonide. Aucun indice évocateur d'une interactions métaboliques ou d'effet sur la fixation aux protéines plasmatiques n'a été observé entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisation hépatique, suivie d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le formotérol a une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés tels quels ou sous forme conjuguée dans l'urine. Des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (près de 1,2 l/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les enfants et les insuffisants rénaux n'est pas connue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints de maladies hépatiques.

Profil pharmacocinétique de BiResp Spiromax

Dans les études pharmacocinétiques avec et sans administration de charbon, BiResp Spiromax a été évalué par comparaison avec une autre association fixe inhalée approuvée contenant les mêmes principes actifs, à savoir du budésonide et du formotérol, et s'est révélé équivalent à la fois en termes d'exposition systémique (sécurité) et de dépôt pulmonaire (efficacité).

Linéarité/non-linéarité

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets toxiques observés chez l'animal avec le budésonide et le formotérol, en association ou seuls, sont associés à une activité pharmacologique exagérée.

Dans des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, les corticostéroïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme aux doses recommandées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec du formotérol ont montré une légère diminution de la fertilité chez le rat mâle lors d'une exposition systémique à fortes doses de formotérol, ainsi que des pertes implantatoires, une diminution de la survie postnatale et une diminution du poids à la naissance lors d'une exposition systémique sensiblement plus importante que celle atteinte dans la pratique clinique. Ces résultats chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture du sachet en aluminium : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur est blanc et muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé. Les parties de l'inhalateur en contact avec le médicament/les muqueuses sont en acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polyéthylène (PE) et polypropylène (PP). Chaque inhalateur contient 60 doses et est emballé dans un sachet en aluminium.

Multipacks contenant 1, 2 ou 3 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014
Date du dernier renouvellement : 8 avril 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irlande

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BiResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Panneau latéral : Chaque dose délivrée contient 160 microgrammes de budésonide et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Panneau frontal : Cette dose délivrée équivaut à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Cf. brochure pour plus d'information

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation
1 inhalateur contenant 120 doses.
2 inhalateurs, chaque inhalateur contenant 120 doses
3 inhalateurs, chaque inhalateur contenant 120 doses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Panneau frontal : Contre-indiqué chez les enfants et les adolescents

Panneau latéral : Médicament réservé à l'adulte de 18 ans et plus. Contre-indiqué chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser le produit dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BiResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

Voie inhalée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 1 inhalateur

6. AUTRES

Conserver l'inhalateur soigneusement fermé et l'utiliser dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.

Teva Pharma B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

INHALATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg, poudre pour inhalation

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté.

Voie inhalée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

120 doses

6. AUTRES

Début

Teva Pharma B.V.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BiResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes, poudre pour inhalation
budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Panneau latéral: Chaque dose délivrée contient 320 microgrammes de budésonide et 9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Panneau frontal Cette dose délivrée équivaut à une dose mesurée contenant 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation
1 inhalateur contenant 60 doses.
2 inhalateurs, chaque inhalateur contenant 60 doses
3 inhalateurs, chaque inhalateur contenant 60 doses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Panneau frontal: Contre-indiqué chez les enfants et les adolescents

Panneau latéral: Médicament réservé à l'adulte de 18 ans et plus.
Contre-indiqué chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser le produit dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BiResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes, poudre pour inhalation

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

Voie inhalée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 1 inhalateur

6. AUTRES

Conserver l'inhalateur soigneusement fermé et l'utiliser dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.

Teva Pharma B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

INHALATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, poudre pour inhalation

budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

Voie inhalée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 doses

6. AUTRES

Début

Teva Pharma B.V.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

BiResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BiResp Spiromax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BiResp Spiromax
3. Comment utiliser BiResp Spiromax
4. Quels sont les effets secondaires éventuels
5. Comment conserver BiResp Spiromax
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BiResp Spiromax et dans quel cas est-il utilisé ?

BiResp Spiromax contient deux substances actives distinctes : le budésonide et le fumarate de formotérol dihydraté.

- Le budésonide appartient à une famille de médicaments appelée « corticostéroïdes » (également appelés « stéroïdes »). Il agit en diminuant et prévenant l'inflammation dans vos poumons, ce qui vous aide à respirer plus facilement.
- Le fumarate de formotérol dihydraté est un « agoniste β_2 -adrénergique à action prolongée » ou « bronchodilatateur ». Il agit en relaxant les muscles dans vos voies respiratoires. Cela permet d'ouvrir les voies respiratoires, et vous aide à respirer plus facilement.

BiResp Spiromax est exclusivement indiqué chez l'adulte de 18 ans et plus.

BiResp n'est PAS indiqué pour une utilisation chez l'enfant de 12 ans et moins et l'adolescent de 13 à 17 ans.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour traiter votre asthme ou votre broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Asthme

BiResp Spiromax peut être prescrit pour le traitement de l'asthme de deux façons.

a) On peut vous prescrire deux inhalateurs différents : BiResp Spiromax et un inhalateur différent pour soulager les symptômes (comme du salbutamol).

- Utilisez BiResp Spiromax tous les jours. Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme, tels qu'un essoufflement et une respiration sifflante.
- Utilisez le deuxième inhalateur pour soulager vos symptômes de l'asthme et faciliter la respiration.

b) On peut vous prescrire BiResp Spiromax comme unique inhalateur :

- Utilisez BiResp Spiromax tous les jours. Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme, tels qu'un essoufflement et une respiration sifflante.
- Utilisez BiResp Spiromax lorsque vous avez besoin de doses ou de bouffées supplémentaires pour soulager vos symptômes de l'asthme, pour faciliter la respiration et pour prévenir, si votre médecin est d'accord, l'apparition des symptômes de l'asthme (par exemple, lorsque vous faites de l'exercice ou si vous êtes en contact avec des allergènes). Vous n'avez pas besoin d'un deuxième inhalateur pour vous soulager.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie chronique des voies aériennes des poumons qui est souvent due au tabagisme. Les symptômes comprennent l'essoufflement, la toux, une gêne thoracique et une toux expectorante. BiResp Spiromax peut également être utilisé pour traiter les symptômes de la BPCO sévère chez l'adulte uniquement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BiResp Spiromax ?

N'utilisez jamais BiResp Spiromax :

Si vous êtes allergique au budésonide, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax dans les cas suivants :

- vous êtes diabétique
- vous souffrez d'une infection pulmonaire
- votre pression artérielle est élevée ou vous avez eu des problèmes cardiaques (notamment un rythme cardiaque instable, un pouls accéléré, un rétrécissement des artères ou une insuffisance cardiaque)
- vous avez des problèmes de thyroïde ou de glandes surrénales
- votre taux de potassium dans le sang est bas
- vous souffrez de problèmes de foie sévères
- vous buvez régulièrement de l'alcool

Si vous prenez des corticoïdes en comprimés pour votre asthme ou votre BPCO, votre médecin pourra réduire le nombre de comprimés que vous prenez après l'initiation du traitement par BiResp Spiromax. Si vous prenez des corticoïdes en comprimés par voie orale depuis longtemps, votre médecin pourra vous prescrire des prises de sang régulièrement. En cas de diminution de la dose des corticoïdes en comprimés, il est possible que vous ressentiez un mal-être général malgré l'amélioration de vos symptômes respiratoires. Vous pouvez présenter des symptômes tels que le nez bouché ou qui coule, une faiblesse ou des douleurs articulaires ou musculaires et une éruption cutanée (eczéma). Si l'un de ces symptômes vous dérange, ou si des symptômes tels que maux de tête, fatigue, nausées (envie de vomir) ou vomissements surviennent, veuillez contacter votre médecin **immédiatement**. Il est possible que vous deviez prendre d'autres médicaments si vous développez des symptômes allergiques ou arthritiques. Si vous avez des doutes quant à la poursuite de votre traitement par BiResp Spiromax, adressez-vous à votre médecin.

Votre médecin peut envisager d'ajouter des corticoïdes en comprimés à votre traitement habituel si vous avez une maladie telle qu'une infection respiratoire ou avant une opération.

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et BiResp Spiromax

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez en particulier l'un des médicaments suivants :

- Bêtabloquants (comme l'aténolol ou le propranolol pour l'hypertension artérielle ou une maladie cardiaque), y compris en collyre (comme le timolol pour le glaucome).
- Ocytocine administrée aux femmes enceintes pour déclencher l'accouchement,
- Médicaments contre l'accélération ou l'instabilité du rythme cardiaque (comme la quinidine, le disopyramide, le procainamide et la terfénaire).
- Médicaments tels que la digoxine, souvent utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- Diurétiques (comme le furosémide). Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Corticoïdes en comprimés à avaler (comme la prednisolone).
- Médicaments dérivés xanthiques (comme la théophylline ou l'aminophylline). Ces médicaments sont souvent utilisés pour traiter l'asthme.
- Autres bronchodilatateurs (comme le salbutamol).
- Antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline) et la néfazodone.
- Antidépresseurs comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase et ceux dont les propriétés sont similaires (comme l'antibiotique furazolidone et l'agent chimiothérapeutique procarbazine).
- Antipsychotiques phénothiaziniques (comme la chlorpromazine et la prochlorpérazine).
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (comme le ritonavir) destinés au traitement de l'infection au VIH.
- Médicaments anti-infectieux (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine et la télichromycine).
- Médicaments contre la maladie de Parkinson (comme la levodopa).
- Médicaments contre les problèmes de thyroïde (comme la lévothyroxine).

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de BiResp Spiromax et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, ou si vous n'êtes pas sûr(e), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax.

Si vous devez subir une opération ou un acte dentaire sous anesthésie générale, informez-en également votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère afin de réduire le risque d'interaction avec l'anesthésique que vous recevrez.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax - ne PAS utiliser ce médicament sauf si le médecin vous le prescrit.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par BiResp Spiromax, n'arrêtez PAS de prendre BiResp Spiromax mais consultez votre médecin **immédiatement**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que BiResp Spiromax affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

BiResp Spiromax contient du lactose

Le lactose est un type de sucre présent dans le lait. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser BiResp Spiromax ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

- Il est important d'utiliser BiResp Spiromax chaque jour, même si vous ne présentez aucun symptôme d'asthme ou de BPCO.
- Si vous utilisez BiResp Spiromax pour l'asthme, votre médecin devra vérifier régulièrement vos symptômes.

Asthme

BiResp Spiromax peut être prescrit pour le traitement de l'asthme de deux façons. La dose de BiResp Spiromax à utiliser ainsi que l'heure d'utilisation dépendent de la prescription.

- Si on vous a prescrit BiResp Spiromax et un autre inhalateur pour soulager les symptômes, lisez la rubrique intitulée « **(A) Utilisation de BiResp Spiromax et d'un autre inhalateur pour soulager les symptômes** ».
- Si on vous a prescrit BiResp Spiromax comme inhalateur unique, lisez la rubrique intitulée « **(B) Utilisation de BiResp Spiromax comme seul inhalateur** ».

(A) Utilisation de BiResp Spiromax et d'un autre inhalateur pour soulager les symptômes

Utilisez votre BiResp Spiromax tous les jours. Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme.

Dose recommandée :

Adultes (18 ans et plus) :

1 ou 2 inhalations (bouffées) deux fois par jour, soit 1 ou 2 inhalations matin et soir.

Votre médecin pourra augmenter la dose à 4 inhalations, deux fois par jour.

Si vos symptômes sont bien contrôlés, votre médecin pourra vous dire de prendre votre médicament une fois par jour.

Votre médecin vous aidera à prendre en charge votre asthme et ajustera la dose de ce médicament à la plus faible dose permettant de contrôler votre asthme. Si votre médecin considère que vous avez besoin d'une dose inférieure à celle que vous offre votre BiResp Spiromax, il pourra prescrire un autre inhalateur contenant les mêmes substances actives que votre BiResp Spiromax mais avec une dose inférieure de corticostéroïde. Toutefois, ne modifiez pas le nombre d'inhalations que votre médecin a prescrit sans d'abord en parler avec votre médecin.

Utilisez votre autre inhalateur pour soulager les symptômes asthmatiques lorsqu'ils apparaissent.

Veillez à toujours avoir sur vous votre deuxième inhalateur et à l'utiliser pour soulager les crises soudaines d'essoufflement et de respiration sifflante. N'utilisez pas BiResp Spiromax pour traiter les symptômes asthmatiques - utilisez votre autre inhalateur.

(B) Utilisation de BiResp Spiromax comme seul inhalateur pour le traitement de l'asthme

N'utilisez BiResp Spiromax de cette manière que si votre médecin vous l'a prescrit.

Utilisez votre BiResp Spiromax tous les jours.

Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme.

Dose recommandée

Adultes (18 ans et plus) :

1 inhalation le matin **et** 1 inhalation le soir
ou
2 inhalations le matin
ou
2 inhalations le soir.

Votre médecin pourra augmenter la dose à 2 inhalations, deux fois par jour.

Utilisez également BiResp Spiromax pour soulager les symptômes asthmatiques lorsqu'ils apparaissent et pour prévenir l'apparition des symptômes de l'asthme (par exemple, lorsque vous faites de l'exercice ou si vous êtes en contact avec des allergènes).

- Si des symptômes d'asthme apparaissent, prenez 1 inhalation et attendez quelques minutes.
- En l'absence d'amélioration, prenez une autre inhalation.
- Ne prenez pas plus de 6 inhalations en une fois.

Veillez à toujours avoir sur vous votre BiResp Spiromax et l'utiliser pour soulager les crises soudaines d'essoufflement et de respiration sifflante.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. Néanmoins, votre médecin peut vous autoriser à prendre jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée.

Si vous avez régulièrement besoin de prendre 8 inhalations ou plus par jour, prenez rendez-vous avec votre médecin. Il devra peut-être modifier votre traitement.

Ne prenez PAS plus de 12 inhalations au total sur une période de 24 heures.

Si vous faites un effort physique et que vous développez des symptômes d'asthme, utilisez BiResp Spiromax comme cela est indiqué ici. Toutefois, n'utilisez pas BiResp Spiromax juste avant un effort physique pour éviter que des symptômes d'asthme apparaissent.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Dose recommandée :

Adultes (18 ans et plus) :
2 inhalations deux fois par jour, soit 2 inhalations matin et soir..

Votre médecin peut également vous prescrire un autre bronchodilatateur (médicaments) comme des anticholinergiques (tels que le tiotropium ou le bromure d'ipratropium) pour votre BPCO.

Préparation de votre nouveau BiResp Spiromax

Avant d'utiliser votre BiResp Spiromax **pour la première fois**, vous devez le préparer en procédant comme suit :

- Ouvrez le sachet en aluminium en le déchirant au niveau de l'encoche, en haut du sachet, et sortez l'inhalateur.
- Regardez l'indicateur de dose pour vérifier qu'il y a bien 120 inhalations dans l'inhalateur.
- Inscrivez la date d'ouverture du sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- N'agitez pas votre inhalateur avant utilisation.

Comment prendre une inhalation

À chaque fois que vous avez besoin de prendre une inhalation, suivez les instructions ci-dessous :

1. **Tenez votre inhalateur** avec le capuchon semi-transparent de couleur rouge foncé de l'embout buccal vers le bas.



2. Ouvrez le capuchon de l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic sonore. Votre dose de médicament est automatiquement mesurée. Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.



3. Expirez doucement et autant que vous le pouvez. N'expirez pas dans votre inhalateur.
4. Placez l'embout buccal entre vos dents. Ne mordez pas l'embout buccal. Placez vos lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas boucher les aérations.

Inspirez par la bouche aussi profondément et fortement que vous le pouvez.



5. Retirez l'inhalateur de votre bouche. Il est possible que vous ayez un goût dans la bouche en prenant votre inhalation.

6. Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes, ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné(e).

7. **Ensuite, expirez doucement** (n'expirez pas dans l'inhalateur). **Fermez le capuchon de l'embout buccal.**



Si vous devez prendre une deuxième inhalation, répétez les étapes 1 à 7.

Rincez-vous la bouche avec de l'eau après chaque dose et recrachez l'eau.

N'essayez pas de démonter votre inhalateur, de retirer ou de tordre le capuchon de l'embout buccal car il est fixé à votre inhalateur et ne doit pas être détaché. N'utilisez pas votre Spiromax s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché. N'ouvrez ou ne fermez pas le capuchon de l'embout buccal, sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Nettoyage de votre Spiromax

Votre Spiromax doit rester sec et propre.

Si nécessaire, vous pouvez essayer l'embout buccal de votre Spiromax après utilisation avec un chiffon ou un mouchoir sec.

Quand utiliser un nouveau Spiromax

- L'indicateur de dose indique combien de doses (inhalations) il reste dans votre inhalateur, en commençant par 120 inhalations lorsqu'il est plein et en se terminant par 0 (zéro) lorsqu'il est vide.



- L'indicateur de dose, situé à l'arrière du dispositif, indique le nombre d'inhalations restantes en nombres pairs. Les espaces entre les nombres pairs représentent le nombre impair d'inhalations restantes.
- Lorsqu'il reste entre 20 inhalations et « 8 », « 6 », « 4 », « 2 », les nombres s'affichent en rouge sur fond blanc. Lorsque les chiffres s'affichent en rouge dans la fenêtre, vous devez consulter votre médecin pour vous procurer un nouvel inhalateur.

Remarque :

- L'embout buccal continuera de faire « clic » même si votre Spiromax est vide.
- Si vous ouvrez et fermez l'embout buccal sans prendre votre inhalation, l'indicateur de dose l'enregistrera et soustraira une dose. Cette dose restera dans l'inhalateur jusqu'à l'inhalation

suyvante. Il est impossible de prendre accidentellement une dose trop élevée ou une dose double en une inhalation.

- L'embout buccal doit toujours rester bien fermé sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Informations importantes sur vos symptômes d'asthme ou de BPCO

Si vous vous sentez essoufflé(e) ou que votre respiration est sifflante pendant l'utilisation de BiResp Spiromax, vous devez continuer d'utiliser BiResp mais consulter votre médecin dès que possible car il faudra peut-être vous prescrire un traitement supplémentaire.

Contactez **immédiatement** votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez du mal à respirer ou vous vous réveillez souvent la nuit avec un essoufflement et une respiration sifflante.
- Vous ressentez une oppression dans votre poitrine le matin ou l'oppression dans votre poitrine dure plus longtemps que d'habitude.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme ou votre BPCO n'est pas bien contrôlé(e) et que vous devez peut-être prendre un autre traitement ou un traitement supplémentaire **immédiatement**.

Une fois que votre asthme est bien contrôlé, votre médecin peut envisager de diminuer progressivement la dose de BiResp Spiromax.

Si vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû :

Il est important que vous preniez la dose qui vous a été prescrite par votre médecin. Vous ne devez pas dépasser la dose prescrite sans l'avis d'un médecin.

Si vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Les symptômes les plus fréquents qui peuvent survenir quand vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû sont les tremblements, les maux de tête ou une accélération du rythme cardiaque.

Si vous oubliez d'utiliser BiResp Spiromax

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois ne prenez **pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Si votre respiration siffle ou si vous êtes essoufflé(e), ou si vous développez d'autres symptômes d'une crise d'asthme, **utilisez votre inhalateur à prendre en cas de crise** et consultez un médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser BiResp Spiromax

N'arrêtez pas d'utiliser votre médicament sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets secondaires éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous développez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez d'utiliser BiResp Spiromax et consultez votre médecin immédiatement :

Effets indésirables rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Gonflement de votre visage, en particulier autour de la bouche (langue et/ou gorge et/ou difficultés à avaler) ou urticaire accompagné de difficultés à respirer (œdème de Quincke) et/ou d'une sensation soudaine de malaise. Ceci peut indiquer que vous présentez une réaction allergique, ce qui peut également inclure une éruption cutanée et des démangeaisons.
- Bronchospasme (resserrement des muscles des voies aériennes qui entraîne une respiration sifflante et un essoufflement). Si votre respiration devient soudainement sifflante après avoir utilisé le médicament, arrêtez de le prendre et consultez votre médecin **immédiatement** (voir ci-dessous).

Effets indésirables très rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Respiration sifflante aiguë et/ou essoufflement survenant de manière soudaine et inattendue, immédiatement après avoir utilisé votre inhalateur (également appelé « bronchospasme paradoxal »). En présence de l'un de ces symptômes, **arrêtez immédiatement d'utiliser BiResp Spiromax** et, si vous en avez un, utilisez votre inhalateur à prendre en cas de crise. Contactez votre médecin **immédiatement** car votre traitement devra peut-être être modifié.

Autres effets indésirables possibles :

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Palpitations (battements cardiaques ressentis) ou tremblements. Si ces symptômes surviennent, ils sont généralement légers et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement par BiResp Spiromax.
- Muguet (une infection fongique) dans la bouche. La probabilité de développer un muguet est moindre si vous vous rincez la bouche à l'eau après avoir pris votre médicament.
- Léger mal de gorge, toux et enrouement.
- Maux de tête.
- Pneumonie (infection pulmonaire) chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (effet indésirable fréquent)

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant la prise de BiResp Spiromax, informez-en votre médecin, car ils pourraient être les symptômes d'une infection pulmonaire :

- fièvre ou frissons
- augmentation ou changement de coloration des expectorations (crachats)
- augmentation de la toux ou aggravation de l'essoufflement

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Agitation, nervosité, anxiété ou colère.
- Troubles du sommeil.
- Étourdissements.
- Nausées (envie de vomir).
- Accélération du rythme cardiaque.
- Ecchymoses.
- Crampes musculaires.
- Vision floue.

Rares :

- Taux de potassium dans le sang bas.
- Rythme cardiaque instable.

Très rares :

- Dépression.
- Changements du comportement, surtout chez les enfants.
- Douleur thoracique ou sensation d'oppression dans la poitrine (angine de poitrine).

- Troubles de l'activité électrique du cœur ne provoquant pas de symptômes (allongement de l'intervalle QTc).
- Augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans votre sang, détectée par une prise de sang.
- Modifications du goût, comme un goût désagréable dans la bouche.
- Fluctuations de votre tension artérielle.

Les corticostéroïdes inhalés peuvent affecter la production normale de stéroïdes dans votre organisme, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées pendant une période prolongée. Ces effets incluent :

- Des variations de la densité minérale osseuse (amincissement des os)
- Une cataracte (la lentille de l'œil devient opaque)
- Un glaucome (élévation de la pression dans l'œil)
- Un ralentissement du taux de croissance des enfants et des adolescents
- Un effet sur la glande surrénale (une petite glande située près du rein). Les symptômes d'une insuffisance surrénalienne peuvent être une fatigue, une sensation de faiblesse, des problèmes d'estomac incluant des nausées, des vomissements, des douleurs et de la diarrhée, une coloration foncée de la peau et une perte de poids.

Ces effets sont très rares et beaucoup moins fréquents avec les corticostéroïdes inhalés qu'avec les corticostéroïdes en comprimés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BiResp Spiromax ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou l'étiquette de votre inhalateur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. **Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.**
- **Utiliser l'inhalateur dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.** Inscrire la date de retrait de l'inhalateur de son sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BiResp Spiromax

- Les substances actives sont le budésonide et le fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose délivrée (inhalée) contient 160 microgrammes de budésonide et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.
- L'autre composant est le lactose monohydraté (voir rubrique 2, « BiResp Spiromax contient du lactose »)

Qu'est-ce que BiResp Spiromax et contenu de l'emballage extérieur

BiResp Spiromax est une poudre pour inhalation.

Chaque inhalateur BiResp Spiromax contient 120 inhalations et possède un corps blanc muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent rouge foncé.

Emballages de 1, 2 et 3 inhalateurs. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas.

Fabricant

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlande

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda Tel: +353 51 321 740

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 880 5000

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

BiResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes, poudre pour inhalation budésonide/fumarate de formotérol dihydraté

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BiResp Spiromax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BiResp Spiromax
3. Comment utiliser BiResp Spiromax
4. Quels sont les effets secondaires éventuels
5. Comment conserver BiResp Spiromax
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BiResp Spiromax et dans quel cas est-il utilisé ?

BiResp Spiromax contient deux substances actives distinctes : le budésonide et le fumarate de formotérol dihydraté.

- Le budésonide appartient à une famille de médicaments appelée « corticostéroïdes » (également appelés « stéroïdes »). Il agit en diminuant et prévenant l'inflammation dans vos poumons, ce qui vous aide à respirer plus facilement.
- Le fumarate de formotérol dihydraté est un « agoniste β_2 -adrénergique à action prolongée » ou « bronchodilatateur ». Il agit en relaxant les muscles dans vos voies respiratoires. Cela permet d'ouvrir les voies respiratoires, et vous aide à respirer plus facilement.

BiResp Spiromax est exclusivement indiqué chez l'adulte de 18 ans et plus.

BiResp n'est PAS indiqué pour une utilisation chez l'enfant de 12 ans et moins et l'adolescent de 13 à 17 ans.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour traiter votre asthme ou votre broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Asthme

Dans le traitement de l'asthme, votre médecin vous prescrira deux inhalateurs différents : BiResp Spiromax et un inhalateur différent pour soulager les symptômes (comme du salbutamol).

- Utilisez BiResp Spiromax tous les jours. Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme, tels qu'un essoufflement et une respiration sifflante.
- Utilisez votre deuxième inhalateur pour soulager vos symptômes de l'asthme et faciliter la respiration.

N'utilisez pas BiResp Spiromax 320/9 pour traiter les symptômes de l'asthme.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie chronique des voies aériennes des poumons qui est souvent due au tabagisme. Les symptômes comprennent l'essoufflement, la toux, une gêne thoracique et une toux expectorante. BiResp Spiromax peut également être utilisé pour traiter les symptômes de la BPCO sévère chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BiResp Spiromax ?

N'utilisez jamais BiResp Spiromax :

Si vous êtes allergique au budésonide, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax dans les cas suivants :

- vous êtes diabétique
- vous souffrez d'une infection pulmonaire
- votre pression artérielle est élevée ou vous avez eu des problèmes cardiaques (notamment un rythme cardiaque instable, un pouls accéléré, un rétrécissement des artères ou une insuffisance cardiaque)
- vous avez des problèmes de thyroïde ou de glandes surrénales
- votre taux de potassium dans le sang est bas
- vous souffrez de problèmes de foie sévères
- vous buvez régulièrement de l'alcool

Si vous prenez des corticoïdes en comprimés pour votre asthme ou votre BPCO, votre médecin pourra réduire le nombre de comprimés que vous prenez après l'initiation du traitement par BiResp Spiromax. Si vous prenez des corticoïdes en comprimés par voie orale depuis longtemps, votre médecin pourra vous prescrire des prises de sang régulièrement. En cas de diminution de la dose des corticoïdes en comprimés, il est possible que vous ressentiez un mal-être général malgré l'amélioration de vos symptômes respiratoires. Vous pouvez présenter des symptômes tels que le nez bouché ou qui coule, une faiblesse ou des douleurs articulaires ou musculaires et une éruption cutanée (eczéma). Si l'un de ces symptômes vous dérange, ou si des symptômes tels que maux de tête, fatigue, nausées (envie de vomir) ou vomissements surviennent, veuillez contacter votre médecin **immédiatement**. Il est possible que vous deviez prendre d'autres médicaments si vous développez des symptômes allergiques ou arthritiques. Si vous avez des doutes quant à la poursuite de votre traitement par BiResp Spiromax, adressez-vous à votre médecin.

Votre médecin peut envisager d'ajouter des corticoïdes en comprimés à votre traitement habituel si vous avez une maladie telle qu'une infection respiratoire ou avant une opération).

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et BiResp Spiromax

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez en particulier l'un des médicaments suivants :

- Bêtabloquants (comme l'aténolol ou le propranolol pour l'hypertension artérielle ou une maladie cardiaque), y compris en collyre (comme le timolol pour le glaucome).
- Ocytocine administrée aux femmes enceintes pour déclencher l'accouchement.

- Médicaments contre l'accélération ou l'instabilité du rythme cardiaque (comme la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide et la terfénaire).
- Médicaments tels que la digoxine, souvent utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- Diurétiques (comme le furosémide). Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Corticoïdes en comprimés à avaler (comme la prednisolone).
- Médicaments dérivés xanthiques (comme la théophylline ou l'aminophylline). Ces médicaments sont souvent utilisés pour traiter l'asthme.
- Autres bronchodilatateurs (comme le salbutamol).
- Antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline) et la néfazodone.
- Antidépresseurs comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase et ceux dont les propriétés sont similaires (comme l'antibiotique furazolidone et l'agent chimiothérapeutique procarbazine).
- Antipsychotiques phénothiaziniques (comme la chlorpromazine et la prochlorpérazine).
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (comme le ritonavir) destinés au traitement de l'infection au VIH.
- Médicaments anti-infectieux (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine et la télichromycine).
- Médicaments contre la maladie de Parkinson (comme la levodopa).
- Médicaments contre les problèmes de thyroïde (comme la lévothyroxine).

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de BiResp Spiromax et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, ou si vous n'êtes pas sûr(e), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax.

Si vous devez subir une opération ou un acte dentaire sous anesthésie générale, informez-en également votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère afin de réduire le risque d'interaction avec l'anesthésique que vous recevrez.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BiResp Spiromax - ne PAS utiliser ce médicament sauf si le médecin vous le prescrit.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par BiResp Spiromax, n'arrêtez PAS de prendre BiResp Spiromax mais consultez votre médecin **immédiatement**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que BiResp Spiromax affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

BiResp Spiromax contient du lactose

Le lactose est un type de sucre présent dans le lait. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser BiResp Spiromax ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

- Il est important d'utiliser BiResp Spiromax chaque jour, même si vous ne présentez aucun symptôme d'asthme ou de BPCO.

- Si vous utilisez BiResp Spiromax pour l'asthme, votre médecin devra vérifier régulièrement vos symptômes.

Asthme

Utilisez votre BiResp Spiromax tous les jours. Ceci permet d'éviter l'apparition des symptômes de l'asthme.

Dose recommandée :

Adultes (18 ans et plus) :

1 inhalation (bouffée) deux fois par jour, soit 1 inhalation matin et soir.

Votre médecin pourra augmenter la dose à 2 inhalations, deux fois par jour.

Si vos symptômes sont bien contrôlés, votre médecin pourra vous dire de prendre votre médicament une fois par jour.

Votre médecin vous aidera à prendre en charge votre asthme et ajustera la dose de ce médicament à la dose la plus faible permettant de contrôler votre asthme. Si votre médecin considère que vous avez besoin d'une dose inférieure à celle que vous offre votre BiResp Spiromax, il pourra prescrire un autre inhalateur contenant les mêmes substances actives que votre BiResp Spiromax mais avec une dose inférieure de corticostéroïde. Toutefois, ne modifiez pas le nombre d'inhalations que votre médecin vous a prescrit sans d'abord en parler avec votre médecin.

Utilisez votre autre inhalateur pour soulager les symptômes asthmatiques lorsqu'ils apparaissent.

Veillez à toujours avoir sur vous votre deuxième inhalateur et à l'utiliser pour soulager les crises soudaines d'essoufflement et de respiration sifflante. N'utilisez pas BiResp Spiromax pour traiter ces symptômes asthmatiques.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Dose recommandée :

Adultes (18 ans et plus) :

- 1 inhalation deux fois par jour, soit 1 inhalation matin et soir.

Votre médecin peut également vous prescrire un autre médicament bronchodilatateur comme des anticholinergiques (tels que le tiotropium ou le bromure d'ipratropium) pour votre BPCO.

Préparation de votre nouveau BiResp Spiromax

Avant d'utiliser votre BiResp Spiromax **pour la première fois**, vous devez le préparer en procédant comme suit :

- Ouvrez le sachet en aluminium en le déchirant au niveau de l'encoche, en haut du sachet, et sortez l'inhalateur.
- Regardez l'indicateur de dose pour vérifier qu'il y a bien 60 inhalations dans l'inhalateur.
- Inscrivez la date d'ouverture du sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- N'agitez pas votre inhalateur avant utilisation.

Comment prendre une inhalation

À chaque fois que vous avez besoin de prendre une inhalation, suivez les instructions ci-dessous :

1. **Tenez votre inhalateur** avec le capuchon semi-transparent de couleur rouge foncé de l'embout buccal vers le bas.

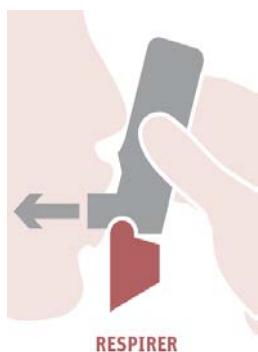


2. Ouvrez le capuchon de l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic sonore. Votre dose de médicament est automatiquement mesurée. Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.



3. Expirez doucement et autant que vous le pouvez. N'expirez pas dans votre inhalateur.
4. Placez l'embout buccal entre vos dents. Ne mordez pas l'embout buccal. Placez vos lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas boucher les aérations.

Inspirez par la bouche aussi profondément et fortement que vous le pouvez.



5. Retirez l'inhalateur de votre bouche. Il est possible que vous ayez un goût dans la bouche en prenant votre inhalation.

6. Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes, ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné(e).

7. Ensuite, **expirez doucement** (n'expirez pas dans l'inhalateur). **Fermez le capuchon de l'embout buccal**.



Si vous devez prendre une deuxième inhalation, répétez les étapes 1 à 7.

Rincez-vous la bouche avec de l'eau après chaque dose et recrachez l'eau.

N'essayez pas de démonter votre inhalateur, de retirer ou de tordre le capuchon de l'embout buccal car il est fixé à votre inhalateur et ne doit pas être détaché. N'utilisez pas votre Spiromax s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché. N'ouvrez ou ne fermez pas le capuchon de l'embout buccal, sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Nettoyage de votre Spiromax

Votre Spiromax doit rester sec et propre.

Si nécessaire, vous pouvez essuyer l'embout buccal de votre Spiromax après utilisation avec un chiffon ou un mouchoir sec.

Quand utiliser un nouveau Spiromax

- L'indicateur de dose indique combien de doses (inhalations) il reste dans votre inhalateur, en commençant par 60 inhalations lorsqu'il est plein et en se terminant par 0 (zéro) lorsqu'il est vide.



- L'indicateur de dose, situé à l'arrière du dispositif, indique le nombre d'inhalations restantes en nombres pairs. Les espaces entre les nombres pairs représentent le nombre impair d'inhalations restantes.
- Lorsqu'il reste entre 20 inhalations et « 8 », « 6 », « 4 », « 2 », les nombres s'affichent en rouge sur fond blanc. Lorsque les chiffres s'affichent en rouge dans la fenêtre, vous devez consulter votre médecin pour vous procurer un nouvel inhalateur.

Remarque :

- L'embout buccal continuera de faire « clic » même si votre Spiromax est vide.
- Si vous ouvrez et fermez l'embout buccal sans prendre votre inhalation, l'indicateur de dose l'enregistrera et soustraira une dose. Cette dose restera dans l'inhalateur jusqu'à l'inhalation suivante. Il est impossible de prendre accidentellement une dose trop élevée ou une dose double en une inhalation.
- L'embout buccal doit toujours rester bien fermé sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Informations importantes sur vos symptômes d'asthme ou de BPCO

Si vous vous sentez essoufflé(e) ou que votre respiration est sifflante pendant l'utilisation de BiResp Spiromax, vous devez continuer d'utiliser BiResp mais consulter votre médecin dès que possible car il faudra peut-être vous prescrire un traitement supplémentaire.

Contactez **immédiatement** votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez du mal à respirer ou vous vous réveillez souvent la nuit avec un essoufflement et une respiration sifflante.
- Vous ressentez une oppression dans votre poitrine le matin ou l'oppression dans votre poitrine dure plus longtemps que d'habitude.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme ou votre BPCO n'est pas bien contrôlé(e) et que vous devez peut-être prendre un autre traitement ou un traitement supplémentaire **immédiatement**.

Une fois que votre asthme est bien contrôlé, votre médecin peut envisager de diminuer progressivement la dose de BiResp Spiromax.

Si vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû :

Il est important que vous preniez la dose qui vous a été prescrite par votre médecin. Vous ne devez pas dépasser la dose prescrite sans l'avis d'un médecin.

Si vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Les symptômes les plus fréquents qui peuvent survenir quand vous avez pris plus de BiResp Spiromax que vous n'auriez dû sont les tremblements, les maux de tête ou une accélération du rythme cardiaque.

Si vous oubliez d'utiliser BiResp Spiromax

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, ne prenez **pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Si votre respiration siffle ou si vous êtes essoufflé(e), ou si vous développez d'autres symptômes d'une crise d'asthme, **utilisez votre inhalateur à prendre en cas de crise** et consultez un médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser BiResp Spiromax

N'arrêtez pas d'utiliser votre médicament sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets secondaires éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous développez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez d'utiliser BiResp Spiromax et consultez votre médecin immédiatement :

Effets indésirables rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Gonflement de votre visage, en particulier autour de la bouche (langue et/ou gorge et/ou difficultés à avaler) ou urticaire accompagné de difficultés à respirer (œdème de Quincke) et/ou d'une sensation soudaine de malaise. Ceci peut indiquer que vous présentez une réaction allergique, ce qui peut également inclure une éruption cutanée et des démangeaisons.
- Bronchospasme (resserrement des muscles des voies aériennes qui entraîne une respiration sifflante et un essoufflement). Si votre respiration devient soudainement sifflante après avoir utilisé le médicament, arrêtez de le prendre et consultez votre médecin **immédiatement** (voir ci-dessous).

Effets indésirables très rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Respiration sifflante aiguë et/ou essoufflement survenant de manière soudaine et inattendue, immédiatement après avoir utilisé votre inhalateur (également appelé « bronchospasme paradoxal »). En présence de l'un de ces symptômes, **arrêtez immédiatement d'utiliser BiResp Spiromax** et, si vous en avez un, utilisez votre inhalateur à prendre en cas de crise. Contactez votre médecin **immédiatement** car votre traitement devra peut-être être modifié.

Autres effets indésirables possibles :

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Palpitations (battements cardiaques ressentis) ou tremblements. Si ces symptômes surviennent, ils sont généralement légers et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement par BiResp Spiromax.
- Muguet (une infection fongique) dans la bouche. La probabilité de développer un muguet est moindre si vous vous rincez la bouche à l'eau après avoir pris votre médicament.
- Léger mal de gorge, toux et enrouement.
- Maux de tête.
- Pneumonie (infection pulmonaire) chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (effet indésirable fréquent)

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant la prise de BiResp Spiromax, informez-en votre médecin, car ils pourraient être les symptômes d'une infection pulmonaire :

- fièvre ou frissons
- augmentation ou changement de coloration des expectorations (crachats)
- augmentation de la toux ou aggravation de l'essoufflement

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Agitation, nervosité, anxiété ou colère.
- Troubles du sommeil.
- Étourdissements.
- Nausées (envie de vomir).
- Accélération du rythme cardiaque.
- Ecchymoses.
- Crampes musculaires.
- Vision floue.

Rares : Taux de potassium dans le sang bas.

- Rythme cardiaque instable.

Très rares : Dépression.

- Changements du comportement, surtout chez les enfants.

- Douleur thoracique ou sensation d'oppression dans la poitrine (angine de poitrine).
- Troubles de l'activité électrique du cœur ne provoquant pas de symptômes (allongement de l'intervalle QTc).
- Augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans votre sang, détectée par une prise de sang.
- Modifications du goût, comme un goût désagréable dans la bouche.
- Fluctuations de votre tension artérielle.

Les corticostéroïdes inhalés peuvent affecter la production normale de stéroïdes dans votre organisme, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées pendant une période prolongée. Ces effets incluent :

- Des variations de la densité minérale osseuse (amaigrissement des os)
- Une cataracte (la lentille de l'œil devient opaque)
- Un glaucome (élévation de la pression dans l'œil)
- Un ralentissement du taux de croissance des enfants et des adolescents
- Un effet sur la glande surrénale (une petite glande située près du rein). Les symptômes d'une insuffisance surrénalienne peuvent être une fatigue, une sensation de faiblesse, des problèmes d'estomac incluant des nausées, des vomissements, des douleurs et de la diarrhée, une coloration foncée de la peau et une perte de poids

Ces effets sont très rares et beaucoup moins fréquents avec les corticostéroïdes inhalés qu'avec les corticostéroïdes en comprimés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BiResp Spiromax ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou l'étiquette de votre inhalateur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. **Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.**
- **Utiliser l'inhalateur dans les 6 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.** Inscrire la date de retrait de l'inhalateur de son sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BiResp Spiromax

- Les substances actives sont le budésonide et le fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose délivrée (inhalée) contient 320 microgrammes de budésonide et 9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.
- L'autre composant est le lactose monohydraté (voir rubrique 2, « BiResp Spiromax contient du lactose »)

Qu'est-ce que BiResp Spiromax et contenu de l'emballage extérieur

BiResp Spiromax est une poudre pour inhalation.

Chaque inhalateur BiResp Spiromax contient 60 inhalations et possède un corps blanc muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent rouge foncé.

Emballages de 1, 2 et 3 inhalateurs. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas.

Fabricant

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlande

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 880 5000

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le budésonide / formotérol, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des cas de dysphonie observés dans les études cliniques, des données de la littérature et des descriptions des cas présentés, le PRAC considère qu'il existe une relation de causalité entre le budésonide/formotérol et la survenue d'une dysphonie. Les informations actuelles sur le produit mentionnent l'« enrrouement » comme effet indésirable à la rubrique 4.8 du RCP et sa fréquence est qualifiée de « fréquent ». Le PRAC reconnaît que le terme « enrrouement » correspond à la pratique, mais que d'autres termes peuvent également être utilisés. L'« enrrouement » est considéré comme un symptôme apparenté à la « dysphonie » et les deux termes peuvent être utilisés de manière interchangeable. Par conséquent, le terme préférentiel « dysphonie » doit être ajouté dans l'information sur le produit. Toutefois, pour indiquer que « enrrouement » est le terme le plus fréquemment rapporté pour mentionner la « dysphonie », il est suggéré d'actualiser l'information sur le produit en utilisant « dysphonie, incluant l'enrouement ». Le PRAC a conclu que l'information sur le produit des produits contenant du budésonide/formotérol devait être mise à jour conformément à cette disposition.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au budésonide / formotérol, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du budésonide / formotérol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.