

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (en sortie de déclencheur) contient :

- 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Ceci équivaut à une dose délivrée (en sortie d'inhalateur) d'approximativement 46 microgrammes de propionate de fluticasone/4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.
- 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Ceci équivaut à une dose délivrée (en sortie d'inhalateur) d'approximativement 115 microgrammes de propionate de fluticasone/4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.
- 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 10 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Ceci équivaut à une dose délivrée (en sortie d'inhalateur) d'approximativement 230 microgrammes de propionate de fluticasone/9,0 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire:

Chaque actionnement contient 1 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

La cartouche contient une suspension liquide blanche à blanc cassé. La cartouche est dans un actionneur blanc avec un indicateur de doses intégré gris et un capuchon gris clair protecteur de l'embout buccal.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cette association de doses fixes de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol (Flutiform) est indiquée en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration d'une association de médicaments (par voie inhalée associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action) est justifiée :

- Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande».

Ou

- Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus.

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes est indiqué uniquement chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie inhalée.

Les patients doivent être formés à l'utilisation de l'inhalateur et leur asthme doit être réévalué régulièrement par un médecin, afin que le dosage de Flutiform qu'ils reçoivent reste optimal et qu'il ne soit modifié que sur avis médical. La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu. Une fois le contrôle de l'asthme obtenu avec le plus faible dosage de Flutiform administré deux fois par jour, le traitement doit être réévalué afin d'envisager pour les patients la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. En règle générale, il convient de rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Il est extrêmement important de faire un suivi régulier des patients dont le traitement est diminué.

Il n'y a pas de données disponibles pour l'utilisation de Flutiform chez les patients atteints de BPCO. Flutiform ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de BPCO.

Les patients doivent recevoir le dosage de Flutiform correspondant à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de leur asthme. Note : le dosage Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère chez les adultes et les adolescents. Les prescripteurs doivent être conscients que, chez les patients asthmatiques, le propionate de fluticasone est aussi efficace que certains autres corticoïdes inhalés quand il est administré à environ la moitié de la dose quotidienne totale (en microgrammes). Si un patient nécessite des posologies en dehors du régime de doses recommandé, les posologies adaptées de bêta-2-agoniste et de corticoïde en inhalateurs séparés, ou des doses appropriées de corticoïde inhalé seul, devront être prescrites.

Flutiform est délivré par un aérosol-doseur pressurisé (spray) qui présente également un compteur de doses intégré. Chaque inhalateur fournit au moins 120 bouffées (60 doses).

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus :

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour normalement prises le matin et le soir.

Chez les adultes et les adolescents

Si l'asthme du patient reste insuffisamment contrôlé, la dose quotidienne totale du corticoïde inhalé peut être augmentée en administrant le dosage supérieur de cette association – c'est-à-dire Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour. Ce dosage ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans.

Chez les adultes uniquement :

La dose quotidienne totale peut être encore augmentée si l'asthme reste mal contrôlé par l'administration du dosage supérieur de cette association - c'est-à-dire Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour. Ce dosage le plus fort est réservé à l'utilisation chez les adultes seulement, il ne doit pas être utilisé chez les adolescents et les enfants.

Enfants âgés de moins de 5 ans :

L'expérience chez l'enfant âgé de moins de 5 ans est limitée (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.3). Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, quelque soit le dosage, n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'enfant âgé de moins de 5 ans; **Flutiform ne doit pas être utilisé chez les jeunes de cette classe d'âge.**

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus :

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour normalement prises le matin et le soir.

Si les patients ont un asthme bien contrôlé, il peut alors leur être administré le plus faible dosage de cette association à savoir Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes. La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu.

Chez les adultes uniquement :

La dose quotidienne totale peut être encore augmentée si l'asthme reste mal contrôlé par l'administration du dosage supérieur de cette association - c'est-à-dire Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour. Ce dosage le plus fort est réservé à l'utilisation chez les adultes seulement, il ne doit pas être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Enfants âgés de moins de 12 ans :

Il n'existe pas de données pour ce dosage de Flutiform chez l'enfant. L'expérience chez l'enfant âgé de moins de 12 ans est limitée au plus faible dosage (50 microgrammes/5 microgrammes) (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.3). Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé à ce dosage (125 microgrammes/5 microgrammes) n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'enfant âgé de moins de 12 ans; **Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé ne doit pas être utilisé chez les jeunes de cette classe d'âge.**

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez l'adulte :

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour normalement prises le matin et le soir.

Si les patients ont un asthme bien contrôlé, il peut alors leur être administré un dosage plus faible de cette association à savoir Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes ou même Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes. La posologie du patient doit être adaptée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu.

Adolescents âgés de moins de 18 ans et enfants :

Il n'existe pas de données pour ce dosage de Flutiform chez l'enfant. L'expérience chez l'enfant âgé de moins de 12 ans est limitée au plus faible dosage (50 microgrammes / 5 microgrammes) (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.3). **Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, à ce dosage (250 microgrammes/10 microgrammes) n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'adolescents et l'enfant; Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé ne doit pas être utilisé chez les jeunes de cette classe d'âge.**

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes ne doit pas être utilisé chez les adolescents ou les enfants. Toutefois, d'autres dosages plus faibles sont disponibles c'est-à-dire le 50 microgrammes/5 microgrammes qui peut être utilisé chez les enfants et les adolescents ou le 125 microgrammes/5 microgrammes qui peut être utilisé chez les adolescents.

Populations particulières:

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Flutiform en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2). Ces patients doivent être régulièrement suivis par un médecin pour s'assurer qu'ils reçoivent la posologie minimale à laquelle un contrôle efficace des symptômes est maintenu. Comme les fractions de fluticasone et de formotérol qui atteignent la circulation systémique sont principalement éliminées par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition peut être attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Information générale :

Les corticoïdes inhalés seuls sont la première ligne de traitement pour la plupart des patients. Flutiform n'est pas adapté pour le traitement initial de l'asthme léger. Pour les patients atteints d'asthme sévère, un traitement par corticoïde inhalé doit être établi avant de prescrire une association de médicaments à dose fixe.

Il conviendra d'informer les patients que, pour un effet optimal, Flutiform doit être utilisé quotidiennement même en l'absence de symptômes.

Les patients qui utilisent Flutiform ne doivent pas utiliser d'autres bêta-2-agonistes longue durée d'action quelle qu'en soit la raison. Si des symptômes d'asthme surviennent dans la période entre les doses, un bêta-2-agoniste de courte durée d'action en inhalation devra être pris pour un soulagement immédiat. Pour les patients qui reçoivent actuellement un traitement par corticoïdes inhalés à des doses moyennes à fortes, et pour lesquels la sévérité de la maladie justifie clairement un traitement avec deux traitements d'entretien, la dose initiale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour de Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes.

Chez les patients qui présentent des difficultés à synchroniser le déclenchement de l'aérosol avec l'inspiration, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée avec Flutiform. La chambre d'inhalation AeroChamber Plus® Flow-Vu® est celle recommandée.

Les patients doivent être formés à l'utilisation et au nettoyage de leur inhalateur et de leur chambre d'inhalation et leur technique d'inhalation doit être vérifiée pour s'assurer d'une délivrance optimale du médicament inhalé dans les poumons.

Une réévaluation de la posologie minimale efficace doit toujours suivre la mise en place d'une chambre d'inhalation.

Mode d'administration

Par inhalation.

Pour assurer une bonne administration du médicament, un médecin ou d'autres professionnels de santé doivent montrer au patient comment utiliser l'inhalateur correctement. L'utilisation correcte de l'aérosol-doseur (spray) est essentielle pour la réussite du traitement. Il doit être conseillé au patient de lire la notice d'information de l'utilisateur et de suivre les instructions d'utilisation et les pictogrammes de la notice.

L'inhalateur a un compteur de doses intégré qui décompte le nombre de déclenchements (bouffées) restants. Ce compteur comprend également un code de couleur. Il débute en vert puis lorsqu'il reste moins de 50 puffs (actionnements), il passe au jaune. A partir de moins de 30 puffs (actionnements), il passe au rouge. Ce compteur décroît par intervalle de 10 de 120 à 60 et par intervalles de 5 de 60 à 0. Lorsque l'indicateur approche de zéro, il doit être conseillé au patient de contacter son médecin pour remplacer son inhalateur. L'inhalateur ne doit pas être utilisé dès que l'indicateur de doses indique "0".

Amorçage de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, ou si l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant 3 jours ou plus, ou après exposition à des conditions de gel ou réfrigérées (voir rubrique 6.4), l'inhalateur doit être amorcé avant l'utilisation :

- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et bien agiter l'inhalateur.
- Déclencher l'inhalateur (bouffée) tout en le gardant éloigné du visage. Cette étape doit être effectuée 4 fois.
- L'inhalateur doit toujours être secoué immédiatement avant utilisation.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise lors des inhalations.

Étapes à suivre lors de l'utilisation de l'inhalateur :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de saleté.
2. L'inhalateur doit être agité immédiatement avant chaque utilisation afin de s'assurer que le contenu de l'inhalateur soit bien mélangé.
3. Expirer autant que possible sans causer d'inconfort et le plus lentement et profondément que possible.
4. Tenir la cartouche verticalement orientée vers le haut et serrer les lèvres autour de l'embout buccal. Tenir l'inhalateur verticalement avec le(s) pouce(s) sur la base de l'embout buccal et le(s) index(s) sur le dessus de l'inhalateur. Ne pas mordre l'embout buccal.
5. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Après avoir commencé à inspirer, appuyer sur le haut de l'inhalateur pour libérer une pression (bouffée) et continuer à inspirer régulièrement et profondément (idéalement pendant environ 2-3 secondes pour les enfants et 4-5 secondes pour les adultes).
6. Pendant le blocage de la respiration, retirer l'inhalateur de la bouche. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible.. Ne pas expirer dans l'inhalateur.
7. Pour le second actionnement, garder l'inhalateur en position verticale pendant environ une demi-minute, agiter l'inhalateur, puis répéter les étapes 2 à 6.
8. Après utilisation, replacer le capuchon protecteur de l'embout buccal.

IMPORTANT: Ne pas effectuer les étapes 2 à 6 trop rapidement.

Il peut être conseillé aux patients de pratiquer leur technique devant un miroir. Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.

Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou se brosser les dents après l'inhalation et cracher le résidu afin de minimiser le risque de candidose buccale ou de dysphonie.

Nettoyage :

Il faut conseiller aux patients de consulter soigneusement la Notice d'Information de l'Utilisateur pour les instructions de nettoyage :

L'inhalateur doit être nettoyé une fois par semaine.

- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal.
- Ne pas retirer la cartouche du boîtier en plastique.
- Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et du boîtier en plastique avec un chiffon ou un tissu sec.
- Replacer le capuchon protecteur de l'embout buccal dans le bon sens.
- Ne pas mettre la cartouche en métal dans l'eau.

Si un patient nécessite une chambre d'inhalation AeroChamber Plus® Flow-Vu®, il doit lui être conseillé de lire les instructions fournies par le fabricant pour s'assurer que l'utilisation, le nettoyage et l'entretien soient corrects.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.

Flutiform n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme pour lesquelles un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée est nécessaire. Le patient doit donc être informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

L'utilisation prophylactique de Flutiform dans l'asthme d'effort n'a pas été étudiée. Pour un tel usage, un bronchodilatateur séparé à action rapide doit être envisagé.

Il conviendra de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par Flutiform selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

Le traitement par Flutiform ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Flutiform. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Flutiform, ils doivent continuer leur traitement mais prendre conseil auprès de leur médecin.

Flutiform ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement anti-asthmatique.

Si une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à courte durée d'action pour traiter l'asthme est nécessaire, ou si les bronchodilatateurs à courte durée d'action deviennent moins efficaces ou inefficaces ou si des symptômes d'asthme persistent, le patient doit être examiné par son médecin dès que possible car cela peut indiquer une détérioration dans le contrôle de l'asthme et il peut être nécessaire de modifier le traitement.

Une détérioration rapide et progressive du contrôle de l'asthme peut potentiellement mettre en jeu le pronostic vital et par conséquent le patient doit bénéficier d'une consultation médicale d'urgence. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. Le patient doit également être examiné médicalement lorsque le dosage actuel de Flutiform n'a pas permis un contrôle suffisant de l'asthme. Une augmentation de la corticothérapie devra être envisagée.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Flutiform doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La posologie minimale efficace de Flutiform doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Flutiform ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. La diminution de la posologie doit s'effectuer sous contrôle médical.

Une exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être due à une infection bactérienne aiguë des voies respiratoires et le traitement peut nécessiter des antibiotiques appropriés, une augmentation des corticoïdes inhalés et un bref recours à des corticoïdes par voie orale. Un bronchodilatateur inhalé à action rapide doit être utilisé pour le traitement de la crise. Comme avec tous les médicaments contenant des corticoïdes inhalés, Flutiform doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire, de tuberculose quiescente ou chez les patients atteints d'infections fongiques, virales ou autres infections des voies respiratoires. Toute infection doit toujours être traitée de manière adéquate quand Flutiform est utilisé.

Flutiform doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète, hypokaliémie non corrigée ou chez les patients à risque d'hypokaliémie, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, sténose aortique sous-valvulaire, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que maladie cardiaque ischémique, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque sévère.

De fortes doses de bêta-2-agonistes peuvent potentiellement entraîner une hypokaliémie sévère. L'administration concomitante de bêta-2-agonistes avec des médicaments qui peuvent induire une hypokaliémie ou potentialiser un effet hypokaliémiant, par exemple les dérivés des xanthines, les corticoïdes et les diurétiques, peut induire une augmentation de l'effet hypokaliémiant du bêta-2-agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs « à la demande », en cas d'asthme sévère aigu dont les risques associés peuvent être augmentés par l'hypoxie et dans d'autres situations cliniques lorsque le risque d'hypokaliémie est augmenté. Il est recommandé dans ces cas de surveiller les taux de potassium sérique.

Une précaution particulière doit être portée lors du traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol pouvant induire par lui-même un allongement de l'intervalle QTc.

Chez les patients diabétiques, comme avec tous les bêta-2-agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Flutiform, notamment si un risque d'altération surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique et un essoufflement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et devrait être traité immédiatement. Flutiform doit être interrompu immédiatement, le patient évalué et un autre traitement doit être institué si nécessaire.

Des troubles visuels peuvent être rapportés lors de l'utilisation de corticostéroïdes par voies systémique et topique. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles de la vision, il faut envisager d'orienter le patient vers un ophtalmologue pour une évaluation des causes possibles. Celles-ci peuvent inclure cataracte, glaucome ou maladies rares telles que chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportées après l'utilisation de corticostéroïdes par voies systémiques et topiques.

Les effets systémiques peuvent se produire avec n'importe quel corticoïde inhalé, en particulier à des doses élevées prescrites pour de longues périodes. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec des corticoïdes par voie orale. Les effets systémiques potentiels incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et plus rarement, une gamme d'effets psychologiques ou comportementaux, notamment une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, une dépression ou de l'agressivité (surtout chez les enfants). Il est donc important que le patient soit examiné régulièrement et que la dose de corticoïde inhalé soit réduite à la posologie minimale efficace pour maintenir le contrôle de l'asthme.

Un traitement prolongé des patients avec de fortes doses de corticoïdes inhalés peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Les enfants et adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 microgrammes/jour) peuvent être particulièrement à risque. De très rares cas d'inhibitions de la fonction surrénalienne et d'insuffisances surrénaliennes aiguës ont également été décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et moins de 1000 microgrammes. Les situations qui pourraient déclencher des insuffisances surrénaliennes aiguës incluent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou une réduction rapide de la posologie. Les symptômes décrits sont généralement non spécifiques et peuvent inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalée, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie supplémentaire par voie générale peut être nécessaire.

Les avantages d'un traitement inhalé par propionate de fluticasone devraient réduire le besoin en corticoïdes oraux, mais les patients précédemment traités par corticoïdes oraux peuvent continuer à risquer une altération de la fonction surrénalienne pendant un laps de temps important. Les patients ayant bénéficié par le passé d'une corticothérapie à forte dose en urgence sont également exposés à ce risque. Cette possibilité de risque d'une insuffisance de la fonction surrénalienne doit toujours rester à l'esprit en situation d'urgence et lors des situations susceptibles de déclencher un état de stress, un traitement approprié par corticoïdes doit être envisagé. Avant des interventions programmées, un conseil de spécialiste peut être nécessaire pour considérer l'étendue de l'atteinte surrénalienne. Dans les situations de possibles insuffisances surrénaliennes, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être surveillé régulièrement.

Le risque d'effets indésirables systémiques est augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Le patient doit être informé que cet inhalateur d'association à dose fixe est un traitement prophylactique et qu'il doit donc être utilisé régulièrement pour un effet optimal même en l'absence de symptôme.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation peut conduire à une éventuelle augmentation du dépôt pulmonaire et à une augmentation potentielle de l'absorption systémique et des effets indésirables systémiques.

Comme les fractions de fluticasone et formotérol qui atteignent la circulation systémique sont principalement éliminées par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition peut être attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les patients doivent être informés que Flutiform contient 2 mg d'alcool par dose (2 inhalations). La quantité contenue dans chaque dose équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire la dose de corticoïdes inhalés, si possible à la dose minimale à laquelle un contrôle efficace de l'asthme est maintenu. En outre, il conviendrait d'envisager l'orientation du patient vers un spécialiste en pneumologie pédiatrique.

Les effets systémiques possibles rapportés pour les composants individuels de Flutiform comprennent le syndrome de Cushing, les symptômes cushingoïdes, la suppression surrénalienne et le retard de croissance chez les enfants et les adolescents. Les enfants peuvent également souffrir d'anxiété, de troubles du sommeil et de changements comportementaux, notamment d'hyperactivité et irritabilité (voir rubrique 4.8)

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Flutiform chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. L'utilisation de Flutiform n'est donc PAS recommandée chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

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

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec Flutiform.

Flutiform contient du cromoglycate de sodium à des niveaux non-pharmacologiques. Les patients ne doivent donc pas interrompre leur traitement contenant du cromoglycate.

Le propionate de fluticasone, un des composants de Flutiform, est un substrat du CYP 3A4. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A (par exemple, le ritonavir, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le nelfinavir, le saquinavir, le kétoconazole, la téliithromycine, le cobicistat) devrait avoir pour effet d'augmenter le risque des effets secondaires systémiques. L'utilisation concomitante doit être évitée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque lié aux effets des corticostéroïdes au niveau systémique, auquel cas les patients doivent être surveillés.

Des modifications de l'ECG et/ou une hypokaliémie qui peuvent résulter de l'administration de diurétiques différents des épargneurs de potassium (tels que les diurétiques de l'anse ou thiazidiques) peuvent être extrêmement aggravées par les bêta-agonistes, en particulier lorsque la posologie recommandée du bêta-agoniste est dépassée. Bien que la signification clinique de ces effets ne soit pas connue, la prudence est recommandée dans la co-administration d'un bêta-agoniste avec des diurétiques différents des épargneurs de potassium. Les dérivés de la xanthine et les glucocorticoïdes peuvent s'ajouter à un éventuel effet hypokaliémiant des bêta-agonistes.

De plus, L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine et alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque envers les bêta-2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris les agents ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procabazine, peuvent précipiter des réactions hypertensives.

Il y a un risque élevé d'arythmies chez les patients recevant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut avoir un effet potentiellement additif.

L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients qui sont traités par des digitaliques. Le fumarate de formotérol, comme les autres bêta-2-agonistes, doit être administré avec prudence chez les patients traités par antidépresseurs tricycliques ou par inhibiteurs de la monoamine-oxydase, et ce également pendant les deux semaines suivant immédiatement leur arrêt, ou avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, tels que antipsychotiques (dont les phénothiazines), quinidine, disopyramide, procainamide et antihistaminiques. Les médicaments qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés quelle que soit la voie d'administration, ils doivent être utilisés avec prudence car les effets sympathiques du formotérol, prévisibles pharmacologiquement, peuvent être potentialisés.

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) et de fumarate de formotérol peut inhiber l'effet de chaque substance. Les bêta-bloquants peuvent également produire un bronchospasme sévère chez les patients asthmatiques. Par conséquent, les patients atteints d'asthme ne devraient normalement pas être traités par des bêta-bloquants et cela inclut les bêta-bloquants qui sont utilisés comme collyre pour le traitement du glaucome. Toutefois, dans certaines

circonstances, par exemple, en prophylaxie après un infarctus du myocarde, s'il n'existe aucune alternative acceptable que l'utilisation de bêta-bloquants chez les patients atteints d'asthme, alors, les bêta-bloquants cardiosélectifs pourraient être envisagés, mais ils devront être administrés avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il y a peu de données chez les femmes enceintes sur l'utilisation du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol, soit administrés seuls soit ensemble mais administrés par des inhalateurs séparés, ou sur l'utilisation de cette association de doses fixes, Flutiform. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de Flutiform n'est pas recommandée pendant la grossesse, et ne devrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus grand que tout risque éventuel pour le fœtus. Si tel est le cas, alors la posologie minimale efficace nécessaire pour maintenir un contrôle de l'asthme adéquat devra être utilisée.

En raison du risque d'interférences avec les bêta-agonistes de la contractilité utérine, l'utilisation de Flutiform pour la gestion de l'asthme pendant le travail devrait être limité aux patientes chez qui les avantages l'emportent sur les risques.

Allaitement

Les passages du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol dans le lait maternel ne sont pas connus. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Par conséquent, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou l'arrêt/l'abstention de traitement par Flutiform en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fécondité

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets sur la fécondité après l'administration de Flutiform. Dans les études animales, aucun effet sur la fécondité n'a été observé après administration de chacune des substances actives à des doses cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

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

Flutiform 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

Les effets indésirables associés à Flutiform lors du développement clinique sont indiqués dans le tableau ci-dessous, listés par classes d'organes. La définition des catégories de fréquences est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$), très rare ($\leq 1/10.000$) et indéterminé (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Candidose buccale Infections fongiques buccales Sinusite	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Rare

Affections psychiatriques	Troubles du sommeil incluant l'insomnie	Peu fréquent
	Rêves anormaux Agitation	Rare
	Hyperactivité psychomotrice, anxiété, dépression, agressivité, changements de comportement (principalement chez les enfants)	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées Tremblements Etourdissements	Peu fréquent
	Dysgueusie	Rare
Affections oculaires	Vision trouble	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Rare
Affections cardiaques	Palpitations Extrasystoles ventriculaires	Peu fréquent
	Angine de poitrine Tachycardie	Rare
Affections vasculaires	Hypertension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Exacerbation d'asthme Dysphonie Irritation de la gorge	Peu fréquent
	Dyspnée Toux	Rare
Affections gastro-intestinales	Sècheresse de la bouche	Peu fréquent
	Diarrhée Dyspepsie	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent
	Prurit	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Edème périphérique Asthénie	Rare

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate de la respiration sifflante et un essoufflement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Flutiform doit être arrêté immédiatement, le patient évalué et une alternative thérapeutique mise en place si nécessaire.

Comme Flutiform contient à la fois du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol, le même type d'effets indésirables tels que signalés pour ces substances peut se produire. Les effets indésirables suivants sont généralement associés avec le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol mais n'ont pas été observés durant le développement clinique de Flutiform :

Propionate de fluticasone : réactions d'hypersensibilité y compris, urticaire, prurit, angio-œdème (principalement facial et oropharyngé), réactions anaphylactiques. Les effets systémiques des corticoïdes en inhalation peuvent se produire, en particulier à des doses élevées prescrites pour des périodes prolongées. Il peut s'agir du syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, contusion, atrophie de la peau et sensibilité aux infections. La capacité de s'adapter au stress peut être altérée. Les effets systémiques décrits, cependant, sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Un traitement prolongé avec des doses élevées de corticoïdes inhalés peuvent entraîner l'inhibition surrénalienne cliniquement significative et une crise surrénalienne aiguë. Une supplémentation par corticoïdes systémiques peut être nécessaire pendant les périodes de stress (traumatisme, intervention chirurgicale, infection).

Fumarate de formotérol : réactions d'hypersensibilité (y compris hypotension, urticaire, œdème de Quincke, prurit, exanthème), allongement de l'intervalle QTc, hypokaliémie, nausée, myalgie, augmentation des taux sanguins de lactate. Le traitement par bêta-2-agonistes tels que formotérol peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients inhalant du cromoglycate de sodium comme ingrédient actif. Alors que Flutiform ne contient qu'une faible concentration de cromoglycate de sodium comme excipient, on ne sait pas si les réactions d'hypersensibilité sont dose-dépendantes.

Dans le cas peu fréquent d'une réaction d'hypersensibilité au traitement par Flutiform, un traitement standard de toute réaction d'hypersensibilité (quelle qu'elle soit) doit être initié, qui peut inclure l'utilisation d'antihistaminiques et d'autres traitements si besoin. Si besoin, une interruption immédiate de Flutiform peut être nécessaire ainsi que l'initiation d'une alternative thérapeutique de l'asthme.

Dysphonie et candidose peuvent être évitées par gargarisme ou rinçage de la bouche avec de l'eau ou par brossage de dents après utilisation du produit. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées avec un traitement par antifongique topique tout en continuant le traitement avec Flutiform.

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles signalés pour les composants individuels de Flutiform comprennent le syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, la suppression surrénalienne et le retard de croissance chez les enfants et les adolescents. Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des changements comportementaux, notamment d'hyperactivité et irritabilité. Les études menées avec Flutiform ont démontré un profil de sécurité et de tolérance similaire à celui d'une monothérapie par fluticasone chez les enfants âgés de 5 à 12 ans et de fluticasone / salmétérol chez les enfants âgés de 4 à 12 ans. Le traitement à long terme avec Flutiform pendant 24 semaines chez 208 enfants n'a montré aucune indication de retard de croissance ou de suppression surrénalienne. Une autre étude pharmacodynamique réalisée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans a montré un taux de croissance du membre inférieur identique à celui mesuré après traitement avec Flutiform par rapport à la monothérapie par fluticasone pendant 2 semaines.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles issues d'essais cliniques sur le surdosage avec Flutiform, cependant, les données sur le surdosage avec les deux composants individuels sont données ci-dessous :

Fumarate de formotérol :

Un surdosage de formotérol entraînerait probablement une exagération des effets qui sont spécifiques des bêta-2-agonistes, dans ce cas les effets indésirables suivants peuvent survenir : angine de poitrine, hypertension ou hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie, intervalle QTc prolongé, maux de tête, tremblements, nervosité, crampes musculaires, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaise, convulsions, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, nausées et vomissements.

Le traitement du surdosage de formotérol consiste en l'arrêt du traitement avec institution d'un traitement symptomatique approprié et/ou de soutien. L'utilisation judicieuse d'inhibiteurs cardio-sélectifs des bêta-récepteurs peut être prise en compte, en gardant à l'esprit que ces médicaments peuvent induire un bronchospasme. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si la dialyse est bénéfique en cas de surdosage au formotérol. La surveillance cardiaque est recommandée.

Si le traitement par Flutiform doit être suspendu en raison d'un surdosage au composant bêta-agoniste du médicament, un traitement de remplacement approprié par corticoïdes doit être envisagé. La kaliémie doit être surveillée car une hypokaliémie peut se produire. Une supplémentation en potassium doit être envisagée.

Propionate de fluticasone :

Un surdosage aigu avec le propionate de fluticasone ne constitue généralement pas un problème clinique. Le seul effet nocif après l'inhalation d'une grande quantité de médicament sur une courte période est l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). La fonction de l'axe HHS récupère généralement en quelques jours, telle que vérifiée par des mesures du cortisol plasmatique. Le traitement par corticoïde inhalé doit être poursuivi à la dose recommandée pour contrôler l'asthme.

De cas rares d'insuffisances surrénaliennes aiguës ont été rapportés. Les enfants et adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 microgrammes/jour) peuvent être particulièrement à risque. Les symptômes présentés peuvent être non spécifiques (anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements et hypotension). Les symptômes typiques d'une crise surrénalienne sont une diminution du niveau de conscience, une hypoglycémie et/ou des convulsions.

À la suite de l'utilisation chronique de fortes doses, un certain niveau d'atrophie du cortex surrénalien et d'inhibition de l'axe HHS peuvent se produire. Un suivi de la réserve surrénalienne peut être nécessaire. Les effets systémiques possibles incluent syndrome de Cushing, tableau cushingoïde,

inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome (voir rubrique 4.4).

Une gestion d'un surdosage de corticoïdes par voie orale ou systémique peut être nécessaire dans des situations de stress. Tous les patients considérés comme ayant un surdosage chronique doivent être traités comme si ils étaient dépendants aux stéroïdes par une corticothérapie systémique à dose d'entretien appropriée. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée pour le contrôle des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments destinés au traitement des voies respiratoires obstruées, adrénergiques en combinaison avec des corticostéroïdes ou autres médicaments à l'exception des anticholinergiques, code ATC : R03AK11

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Flutiform contient du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol. Les mécanismes d'action sont décrits ci-dessous pour chaque composant individuellement. Ces médicaments représentent deux classes de médicaments (un corticoïde synthétique et un agoniste bêta-2-adrénergique sélectif de longue durée d'action) et comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2-adrénergique sélectif de longue durée d'action, les effets additifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde synthétique trifluoré entraînant un effet anti-inflammatoire puissant au niveau des poumons lorsqu'il est administré par voie inhalée. Le propionate de fluticasone diminue les symptômes et les exacerbations d'asthme alors que les effets indésirables sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie systémique.

Fumarate de formotérol

Le fumarate de formotérol est un agoniste bêta-2--adrénergique sélectif de longue durée d'action. Le fumarate de formotérol inhalé agit localement sur le poumon comme bronchodilatateur. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste au moins 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Flutiform

Dans les essais cliniques de 12 semaines menés chez des adultes et des adolescents, l'association de formotérol et de propionate de fluticasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations. L'effet thérapeutique de Flutiform a été supérieur à celui du propionate de fluticasone utilisé seul. Il n'y a pas de données à long terme comparant Flutiform avec le propionate de fluticasone.

Dans un essai clinique de 8 semaines, l'effet de Flutiform sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol administrés séparément par inhalation. Les données comparatives à long terme sur Flutiform par rapport au propionate de fluticasone et fumarate de formotérol ne sont pas disponibles. Il n'y avait pas de signes d'atténuation des effets thérapeutiques de Flutiform dans les essais d'une durée s'étendant jusqu'à 12 mois, incluant des patients adultes et adolescents.

Les tendances dose-réponse pour Flutiform étaient évidentes pour les critères d'évaluation basés sur les symptômes, avec des bénéfices supplémentaires de Flutiform dose élevée versus dose faible plus probables chez les patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines menées en double aveugle, 512 enfants âgés de 5 à 11 ans ont été randomisés dans les groupes Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour), fluticasone / salmétérol ou fluticasone en monothérapie. Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) était supérieur au fluticasone en monothérapie et non inférieur à l'association fluticasone / salmétérol en ce qui concerne l'évolution du VEMS avant la dose au VEMS après la dose sur les 12 semaines et l'AUC du VEMS à 4 heures à la 12ème semaine. Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) n'était pas supérieure à la monothérapie par fluticasone en ce qui concerne l'évolution du VEMS avant la dose au cours du traitement de 12 semaines mais était non inférieur à l'association fluticasone / salmétérol sur ce critère d'évaluation.

Dans une seconde étude pédiatrique conduite sur 12 semaines comprenant une phase de prolongation de 6 mois, 210 enfants âgés de 4 à 12 ans ont été traités par une dose d'entretien de Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) ou par fluticasone / salmétérol. Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) était non-inférieur à fluticasone / salmétérol. Deux cent cinq patients traités par la suite par Flutiform ont terminé la phase de 6 mois d'extension, au cours de laquelle ils ont pris Flutiform (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour). Flutiform a été sûr et bien toléré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propionate de fluticasone :

Absorption

Après inhalation, l'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait principalement par les poumons et la linéarité de la dose a été démontrée pour des doses comprises entre 500 et 2 000 microgrammes. L'absorption est rapide au début puis prolongée.

Les études publiées utilisant une dose orale de médicaments marqués ou non ont démontré que la biodisponibilité orale absolue systémique du propionate de fluticasone est négligeable (<1%), liée à l'association d'une absorption incomplète au niveau du tractus gastro-intestinal et d'un effet de premier passage hépatique important.

Distribution

Après administration intraveineuse, le propionate de fluticasone est largement distribué dans le corps. La phase initiale de distribution du propionate de fluticasone est rapide et compatible avec sa liposolubilité élevée et sa fixation tissulaire. Le volume de distribution est en moyenne de 4,2 l/kg. Le pourcentage de propionate de fluticasone lié aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 91%. Le propionate de fluticasone est faiblement et réversiblement lié aux érythrocytes et n'est pas significativement lié à la transcortine humaine.

Biotransformation

La clairance totale du propionate de fluticasone est élevée (en moyenne, 1,093 ml/min), dont la clairance rénale représente moins de 0,02% du total. Le taux de clairance très élevé indique une importante clairance hépatique. Le seul métabolite circulant détecté chez l'homme est l'acide 17β-carboxylique, dérivé du propionate de fluticasone, qui est formé par la voie de la sous-famille du cytochrome P450 isoforme 3A4 (CYP 3A4). Ce métabolite a une affinité moindre (environ 1/2000) pour le récepteur glucocorticoïde du cytosol pulmonaire humain *in vitro* que la molécule mère. Les autres métabolites détectés *in vitro* en utilisant des cultures de cellules d'hépatome humain n'ont pas été détectés chez l'homme.

Élimination

87 - 100% d'une dose orale est excrété dans les selles, jusqu'à 75% en tant que molécule mère. Il existe aussi un métabolite principal non-actif.

Après administration par voie intraveineuse, le propionate de fluticasone montre des cinétiques polyexponentielles et a une demi-vie d'élimination terminale d'environ 7,8 heures. Moins de 5% d'une dose radiomarquée est excrétée dans les urines sous forme de métabolites, et le reste est excrété dans les selles sous forme inchangée et de métabolites.

Fumarate de formotérol :

Les données sur la pharmacocinétique plasmatique du formotérol ont été recueillies chez des volontaires sains après inhalation de doses supérieures à la fourchette recommandée et chez des patients atteints de BPCO après inhalation de doses thérapeutiques.

Absorption

Après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes de fumarate de formotérol chez des volontaires sains, le formotérol a été rapidement absorbé dans le plasma, jusqu'à atteindre une concentration maximale de 91,6 pg/ml dans les 5 minutes après l'inhalation. Chez les patients atteints de BPCO traités pendant 12 semaines par le fumarate de formotérol à 12 ou 24 microgrammes deux fois par jour, les concentrations plasmatiques de formotérol ont varié entre 4,0 et 8,9 pg/ml et 8,0 et 17,3 pg/ml, respectivement à 10 minutes, 2 heures et 6 heures après l'inhalation.

Après inhalation de poudre sèche (12 - 96 microgrammes) ou de formulations en aérosol (12 – 96 microgrammes), les études sur l'excrétion urinaire cumulative de formotérol et/ou de ses (RR) et (SS)-énantiomères ont montré que l'absorption augmente linéairement avec la dose.

Après 12 semaines d'administration de 12 microgrammes ou 24 microgrammes de formotérol en poudre deux fois par jour, l'excrétion urinaire du formotérol inchangé a augmenté de 63-73% chez des patients adultes asthmatiques, de 19-38% chez des patients adultes atteints de BPCO et de 18-84% chez des enfants, suggérant une accumulation modeste et auto-limitée de formotérol dans le plasma après administration répétée.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du formotérol est de 61 à 64% (34% principalement à l'albumine). La saturation des sites de liaison n'a pas été observée dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Les concentrations de formotérol utilisées pour évaluer la liaison aux protéines plasmatiques étaient plus élevées que celles obtenues dans le plasma après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes.

Biotransformation

Le formotérol est éliminé principalement par métabolisation, la glucuronidation directe étant la principale voie de biotransformation, avec une O-déméthylation suivie par une autre voie de glucuronidation. Des voies mineures impliquent une conjugaison en sulfate de formotérol et une déformylation suivie d'une conjugaison en sulfate. De multiples isozymes catalysent la glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15) et la O-déméthylation (CYP 2D6, 2C19, 2C9 et 2A6) du formotérol. Par conséquent, le potentiel métabolique des interactions médicamenteuses est faible. A des concentrations thérapeutiques pertinentes, le formotérol n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450. Après administrations unique et répétée, la cinétique du formotérol est similaire, indiquant l'absence d'auto-induction ou l'inhibition du métabolisme.

Élimination

Chez des patients asthmatiques et atteints de BPCO traités pendant 12 semaines par 12 ou 24 microgrammes de fumarate de formotérol deux fois par jour, environ 10% et 7% de la dose, respectivement, ont été retrouvés dans l'urine sous forme inchangée de formotérol. Chez des enfants asthmatiques, environ 6% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée après administration multiple de formotérol à 12 et 24 microgrammes. Les énantiomères-(R,R) et (S,S) ont représenté 40% et 60% respectivement de la récupération urinaire du formotérol inchangé, après administration de doses uniques (12 à 120 microgrammes) chez des volontaires sains et après administration de doses uniques et répétées chez des patients asthmatiques.

Après administration d'une dose orale unique de ³H-formotérol, 59 à 62% de la dose a été retrouvée dans les urines et 32 à 34% dans les fèces. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Après inhalation, les données du taux cinétique de formotérol plasmatique et du taux d'excrétion urinaire chez des volontaires sains indiquent une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale des énantiomères-(R, R) et (S, S) étant de 13,9 et 12,3 heures, respectivement. Un pic d'excrétion arrive rapidement, en moins de 1,5 heure.

Près de 6,4 à 8% de la dose a été retrouvé dans les urines sous forme de formotérol inchangé, avec les énantiomères-(R, R) et (S, S) contribuant à 40% et 60%, respectivement.

Flutiform - (association propionate de fluticasone/formotérol fumarate)

Un certain nombre d'études ont examiné les caractéristiques pharmacocinétiques du fumarate de formotérol et du propionate de fluticasone issus de Flutiform par rapport aux composants individuels, administrés les deux ensemble et séparément.

Il y a une grande variabilité intra et inter études pharmacocinétiques, cependant, en général il y a une tendance pour l'exposition systémique de fluticasone et formotérol à être inférieure lorsque les composants sont issus de l'association fixe de fumarate de formotérol et de propionate de fluticasone que les composants individuels donnés ensemble.

L'équivalence pharmacocinétique entre Flutiform et les composants individuels n'a pas été démontrée. Les données comparatives à long terme sur Flutiform par rapport aux propionate de fluticasone et fumarate de formotérol ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1).

Absorption

Flutiform - propionate de fluticasone

Après inhalation d'une seule dose de 250 microgrammes de propionate de fluticasone issue de 2 pressions de Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes chez des volontaires sains, le propionate de fluticasone a été rapidement absorbé dans le plasma, jusqu'à atteindre une concentration maximale moyenne de fluticasone plasmatique de 32,8 pg/ml dans les 45 minutes suivant l'inhalation. Chez les patients asthmatiques qui ont reçu des doses uniques de propionate de fluticasone issues de Flutiform, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 15,4 pg/ml et 27,4 pg/ml ont été atteintes dans les 20 minutes et 30 minutes pour des doses de 100 microgrammes/10 microgrammes (2 pressions de Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes) et de 250 microgrammes/10 microgrammes (2 pressions de Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes), respectivement.

Dans les études de doses multiples chez des volontaires sains, des doses de Flutiform 100 microgrammes/10 microgrammes, 250 microgrammes/10 microgrammes et 500 microgrammes/20 microgrammes ont résulté en des concentrations maximales de fluticasone plasmatique de 21,4, de 25,9 à 34,2 et 178 pg/ml, respectivement. Les données pour les doses de 100 microgrammes/10 microgrammes et 250 microgrammes/10 microgrammes ont été générées en utilisant un dispositif sans chambre d'inhalation et les données pour la dose de 500 microgrammes/20 microgrammes ont été générées en utilisant un dispositif avec chambre d'inhalation. L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus® augmente la biodisponibilité systémique moyenne (ce qui équivaut à l'absorption pulmonaire) de la fluticasone de 35% chez des volontaires sains par rapport à l'administration de Flutiform via un aérosol doseur seul.

Flutiform - fumarate de formotérol

Après administration d'une dose unique de Flutiform chez des volontaires sains, la dose de 20 microgrammes de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes aboutit à une concentration plasmatique moyenne maximale de formotérol de 9,92 pg/ml dans les 6 minutes suivant l'inhalation. Après administration de doses multiples, 20 microgrammes de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes aboutissent à une concentration plasmatique moyenne maximale formotérol de 34,4 pg/ml.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus® diminue la biodisponibilité systémique moyenne du formotérol de 25% chez des volontaires sains par rapport à l'administration de Flutiform via un aérosol doseur seul. Ceci est probablement dû à une réduction de l'absorption par le tractus gastro-intestinal lorsqu'une chambre d'inhalation est utilisée, compensée par l'augmentation correspondante attendue de l'absorption pulmonaire.

Distribution

Il n'existe actuellement aucune information liée aux protéines plasmatiques spécifiques au propionate de fluticasone et au fumarate de formotérol de Flutiform.

Biotransformation

Il n'y a actuellement aucune donnée relative au métabolisme du fumarate de formotérol ou au propionate de fluticasone ou spécifiquement à l'inhalation de Flutiform.

Elimination

Propionate de fluticasone

Après inhalation de propionate de fluticasone à partir de 2 pressions de Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, le propionate de fluticasone a une demi-vie terminale d'élimination d'environ 14,2 h.

Fumarate de formotérol

Après inhalation de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes, le fumarate de formotérol a une demi-vie terminale d'élimination d'environ 6,5 h. Moins de 2% de la dose unique de fumarate de formotérol à partir de Flutiform est excrétée dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études animales, la toxicité observée du fumarate de formotérol et du propionate de fluticasone, administrés en association ou séparément a consisté principalement en des effets associés à une exacerbation de l'activité pharmacologique. Les effets sur le système cardiovasculaire sont liés à l'administration de formotérol et entraînent hyperémie, tachycardie, arythmies et lésions du myocarde. Ni l'augmentation de la toxicité ni l'apparition de résultats inattendus n'ont été observées après l'administration de l'association.

Des études de reproduction chez les rats et les lapins avec Flutiform ont confirmé les effets embryofœtaux connus des deux composants individuels, y compris retard de croissance fœtale, ossification incomplète, létalité embryonnaire, fente palatine, œdème et modifications squelettiques. Ces effets ont été observés à des expositions plus faibles que celles attendues en utilisant la dose clinique maximale recommandée. Une faible réduction de la fécondité chez les rats mâles a été observée lors d'une exposition systémique très élevée au formotérol.

Testés individuellement, ni le fumarate de formotérol ni le propionate de fluticasone n'ont été constatés comme étant génotoxiques suite à des tests aux doses standards *in vitro* et *in vivo*. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association. Aucun potentiel carcinogène n'a été identifié pour le propionate de fluticasone. Une légère augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes de l'appareil reproducteur a été observée chez les souris et rats femelles après administration de formotérol. Cet effet est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une longue exposition à des doses élevées de bêta-2-agonistes et ne suggère pas de risque de cancérogénicité chez l'homme.

Les études précliniques avec HFA 227 ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme selon des études à doses répétées de toxicité, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cromoglycate de sodium
Ethanol anhydre
Apaflurane HFA 227

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Péremption en condition d'utilisation : 3 mois après ouverture du sachet en aluminium.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Si l'inhalateur est exposé à des conditions de gel, le patient doit alors être informé qu'il faut réchauffer l'inhalateur à température ambiante pendant 30 minutes avant de ré-amorcer l'inhaleur (voir rubrique 4.2).

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer, casser ou brûler, même si elle semble vide.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

120 pressions par inhalateur.

L'actionneur est blanc avec un indicateur de doses intégré gris et un capuchon gris clair protecteur de l'embout buccal. La suspension est contenue dans une cartouche sous pression en aluminium sertie d'une valve doseuse standard. Cette cartouche est insérée dans un actionneur presser-et-respirer muni d'un capuchon protecteur de l'embout buccal (tous les deux en polypropylène) et d'un indicateur de doses intégré qui indique le nombre d'actionnements de doses (bouffées) restantes. Chaque conteneur fournit 120 pulvérisations. L'ensemble de l'inhalateur est contenu dans un sachet en aluminium laminé et est emballé dans une boîte en carton.

Formats d'emballage:

1 inhalateur (120 pressions)

multi pack de 3 x 1 inhalateur (120 pressions)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Pour des instructions détaillées sur l'utilisation du médicament, se reporter à la rubrique 4.2.

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

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

Belgique

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes :	BE429405
Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes :	BE429414
Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes :	BE429423

Luxembourg

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes :	2013040096
• 0687491: 1*1 inhalateur 120 doses	
Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes :	2013040097
• 0687506: 1*1 inhalateur 120 doses	
Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes :	2013040098
• 0687523: 1*1 inhalateur 120 doses	

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

Date de première autorisation : 11/2012

Date de dernier renouvellement : 10/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025