

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
(CCDS 0279-05 + CCDS 0279-07)
(06.5.2025)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duovent® HFA 0,020 mg/0,050 mg Solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromure d'ipratropium anhydre 0,020 mg (= 0,021 mg Bromure d'ipratropium monohydraté) –
Bromhydrate de fénotérol 0,050 mg

Excipient(s) à effet notoire:

Ce médicament contient environ 13 mg d'alcool (éthanol) par prise.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Duovent HFA est un bronchodilatateur indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans dans la prévention et le traitement symptomatique des troubles chroniques obstructifs des voies respiratoires associés à un écoulement d'air limité réversible tels que l'asthme bronchique et la bronchite chronique avec ou sans emphysème.

Un traitement concomitant avec des anti-inflammatoires devrait être envisagé chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive répondant aux corticostéroïdes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologies à adapter en fonction de chaque individu. Les doses recommandées sont les suivantes :

Adultes:

- Dans les épisodes d'asthme aigu, la posologie recommandée est de 2 bouffées.
Dans la plupart des cas, 2 bouffées sont généralement suffisantes pour induire un soulagement immédiat de la symptomatologie. Dans les cas sévères, si la respiration ne s'est pas améliorée après 5 minutes, 2 bouffées supplémentaires peuvent être requises.
Si la crise n'est pas soulagée par 4 bouffées, des doses répétées peuvent être nécessaires. Dans de tels cas, le patient devra être rapidement invité à consulter son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.
- Dans les traitements intermittents et de longue durée: 1 à 2 bouffées par prise, avec un maximum de 8 bouffées par jour.
La dose d'entretien moyenne chez l'adulte est de 1 à 2 bouffées, 3 fois par jour.
- Chez les patients souffrant d'asthme bronchique, le Duovent HFA solution pour inhalation en flacon pressurisé sera utilisé seulement lorsque nécessaire

Population pédiatrique:

- Enfants de plus de 6 ans: voir adultes
- Le Duovent HFA est contre-indiqué chez les enfants en-dessous de 6 ans (voir rubrique 4.3)
L'utilisation chez l'enfant se fera toujours sous avis médical et sous le contrôle d'un adulte.

Mode d'administration

Les patients doivent être instruits quant à l'utilisation correcte de la solution pour inhalation en flacon pressurisé pour assurer un traitement efficace.

Avant la première administration:

Retirer le capuchon protecteur et activer la valve deux fois avant la première utilisation de la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Si l'appareil n'a plus été utilisé depuis plus de 3 jours, il est également recommandé d'activer la valve une fois.

Avant chaque administration:

1. Retirer le capuchon protecteur.
2. Expirer le plus profondément possible (*hors de l'appareil*).
3. Introduire l'embout dans la bouche comme montré en fig. 1 et refermer les lèvres autour de cet embout.
4. Commencer une inspiration *lente* par la bouche tout en libérant une bouffée d'aérosol (par pression de l'appareil entre le pouce et l'index) (fig. 1). *Poursuivre l'inspiration lente le plus profondément possible*. Maintenir une *apnée* de quelques secondes. Retirer l'appareil de la bouche et expirer lentement. Répéter le processus pour une seconde bouffée.
5. Replacer le capuchon protecteur après l'utilisation.



Fig. 1

Le flacon pressurisé du Duovent HFA n'étant pas transparent, il n'est pas possible de voir quand il est vide. Le flacon délivre 200 doses (bouffées). Après avoir dispensé 200 doses, celui-ci peut encore sembler contenir une petite quantité de liquide. Veuillez cependant remplacer votre inhalateur afin d'être certain de recevoir une quantité correcte de médicament lors de chaque bouffée.

- Nettoyez l'embout buccal au moins 1x/semaine.
- Il est important que l'embout buccal de votre inhalateur reste propre afin d'éviter toute accumulation du produit et un blocage du spray. Pour nettoyer, retirez le capuchon protecteur et enlevez le flacon de l'embout buccal. Lavez à l'eau chaude jusqu'à élimination du produit ou des impuretés.

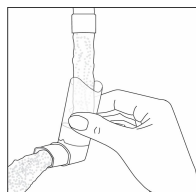


Fig. 2

- Après l'avoir nettoyé, secouez et laissez sécher l'embout buccal à l'air sans utiliser de source de chaleur. Dès que l'embout est sec, remplacez le flacon et le capuchon protecteur.

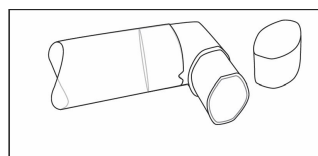


Fig. 3

Attention!

L'embout buccal en plastique est spécifique au Duovent HFA, solution pour inhalation en flacon pressurisé, afin que vous inhaliez toujours la dose appropriée du produit. Celui-ci ne peut être utilisé avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé d'un autre produit. De même, la solution pour inhalation en flacon pressurisé de Duovent HFA ne peut être utilisée avec un autre embout buccal que le sien.

Les patients prédisposés au glaucome nécessitent une protection des yeux (voir § 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Le flacon est sous pression et ne doit en aucun cas être ouvert de force ou exposé à des températures supérieures à 50°C.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au bromhydrate de fénotérol, à d'autres amines sympathicomimétiques, à un autre dérivé atropinique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients souffrants de thyrotoxicose, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou de tachyarythmie.
- Enfants en-dessous de 6 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploiHypersensibilité

Des réactions immédiates d'hypersensibilité peuvent se produire après l'administration de Duovent HFA, comme le démontrent les rares cas d'urticaire, d'oedème angioneurotique, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'oedème oro-pharyngé et d'anaphylaxie.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec d'autres médicaments inhalés, Duovent HFA peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant menacer le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, il y a lieu d'interrompre la prise de Duovent HFA immédiatement et de le remplacer par un traitement alternatif.

Complications oculaires

On utilisera Duovent HFA avec prudence chez les patients prédisposés au glaucome à angle fermé. Lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol (seul ou en mélange avec un bêta-2-mimétique) atteint l'oeil, des cas isolés de complications oculaires (telles que mydriase, pression oculaire accrue, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été rapportés.

Lorsqu'apparaissent une douleur oculaire, une vision trouble, des halos, ou des images colorées en même temps qu'une rougeur des yeux (due à une congestion de la conjonctive et un oedème de la cornée), il peut s'agir des symptômes d'un glaucome aigu à angle fermé.

Si un tel ensemble de symptômes apparaissait, il y aurait lieu d'instaurer un traitement par un collyre myotique et de demander immédiatement l'avis d'un spécialiste.

On instruira les patients quant à l'utilisation correcte du Duovent HFA.

On prendra soin de ne pas exposer les yeux à l'aérosolisation.

Il est recommandé que la solution soit aerosolisée via un embout buccal. Si on n'en dispose pas et qu'on utilise un masque, il faut veiller à ce qu'il soit adapté et correctement ajusté. Les patients prédisposés au glaucome seront particulièrement avertis d'être attentifs à se protéger les yeux.

Effets systémiques

Le Duovent HFA ne doit être utilisé qu'après une évaluation approfondie du rapport risque/bénéfice, en particulier si la dose utilisée est supérieure à la dose recommandée chez les patients souffrant des affections suivantes: hyperthyroïdie, diabète sucré difficile à contrôler, phéochromocytome, infarctus du myocarde récent, maladie cardiaque ou vasculaire grave ou une obstruction des voies urinaires préexistante (par exemple hyperplasie de la prostate ou une obstruction du col vésical).

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec des agents sympathomimétiques, dont le Duovent HFA. Il y a des preuves, provenant de données de suivi post-commercialisation et de la littérature, de cas rares d'ischémie myocardique associée à des bêta-agonistes. Il faut recommander aux patients atteints d'une cardiopathie sous-jacente grave (par ex.: cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque grave) qui reçoivent du Duovent HFA de consulter un médecin s'ils ressentent des douleurs dans la poitrine ou s'ils ressentent d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque. Il y a lieu d'être très attentif à l'évaluation de symptômes tels que la dyspnée et les douleurs dans la poitrine, vu qu'elles peuvent être d'origine tant respiratoire que cardiaque.

Hypokaliémie

Une hypokaliémie, potentiellement grave, peut être la conséquence d'un traitement aux bêta-2-mimétiques (voir rubrique 4.9).

Troubles de la motilité gastro-intestinale

Les patients souffrant de mucoviscidose peuvent se trouver sensibilisés à des troubles du transit gastro-intestinal.

Dyspnée

En cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement, le patient devra consulter un médecin immédiatement.

Usage prolongé:

- Chez les patients souffrant d'asthme bronchique, le Duovent HFA ne sera utilisé que lorsque nécessaire.
- Chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive légère, le traitement « à la demande », en fonction des symptômes, peut être préférable à l'usage régulier.

L'adjonction ou l'augmentation d'un traitement anti-inflammatoire en vue de contrôler l'inflammation des voies respiratoires et de prévenir une diminution du contrôle de la maladie, sera envisagée chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, répondant au traitement par les corticostéroïdes.

Chez les patients asthmatiques, l'utilisation de doses croissantes de produits contenant un bêta-2-mimétique dans le but de contrôler les symptômes de l'obstruction bronchique, peut suggérer une perte du contrôle de la maladie. Si l'obstruction bronchique s'aggrave, il est inapproprié et potentiellement dangereux d'accroître simplement les doses de bêta-2-mimétiques au-delà des doses recommandées et pendant des périodes prolongées. Dans ce cas, le médecin reconsidérera le schéma de traitement du patient, et en particulier l'opportunité d'un traitement anti-inflammatoire par des corticostéroïdes en inhalation, de façon à prévenir toute diminution du contrôle de la maladie qui serait susceptible de mettre la vie en danger.

Utilisation concomitante avec d'autres bronchodilatateurs sympathicomimétiques

L'utilisation d'autres bronchodilatateurs sympathicomimétiques en plus du Duovent HFA ne se fera que sous contrôle médical (voir rubrique 4.5).

Avertissement antidopage

L'utilisation de Duovent HFA, suite à la présence de fénotérol, peut conduire à des résultats positifs de tests de dépistage d'utilisation abusive de substances à des fins non cliniques, par ex. dans le cadre de l'amélioration des performances sportives (le dopage).

L'inhalation de doses élevées de fénotérol peut causer une élévation de la glycémie. Ce paramètre doit être surveillé chez les diabétiques.

Le Duovent HFA ne doit pas être administré moins de 12 heures avant le début d'une anesthésie avec des anesthésiques hydrocarbonés halogénés.

Ce médicament contient environ 13 mg d'alcool (éthanol) par prise. La quantité contenue dans chaque prise de ce médicament est équivalente à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura pas d'effets notables.

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

La co-administration chronique de Duovent HFA avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Par conséquent, la co-administration chronique de Duovent HFA avec d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée.

Les médicaments tels que la quinidine, le disopyramide, la procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques et les anti-dépresseurs tricycliques peuvent être associés à une prolongation de l'espace QT et un risque élevé d'arythmie ventriculaire.

L'administration concomitante d'autres agents sympathicomimétiques ou anticholinergiques peut potentialiser les effets indésirables du Duovent HFA.

L'utilisation simultanée de fénotérol et de théophylline peut résulter en une potentialisation réciproque, et l'incidence d'arythmie cardiaque peut être augmentée. L'association de fénotérol avec des substances qui potentialisent les effets sympathicomimétiques, telles que la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine ou l'alcool, peut avoir des répercussions cardiovasculaires.

L'administration concomitante d'un β -bloquant peut mener à une réduction potentiellement grave de la bronchodilatation et ainsi réduire ou contrecarrer l'effet du Duovent HFA. C'est pourquoi le Duovent HFA ne doit être administré en association avec des β -bloquants (y compris les gouttes oculaires) qu'après avoir évalué le rapport risque - bénéfice.

L'hypokaliémie provoquée par les bêta-2-mimétiques peut être accentuée par un traitement concomitant avec les dérivés xanthiques, les corticostéroïdes et les diurétiques. On en tiendra compte particulièrement chez les patients souffrant d'obstruction grave des voies respiratoires.

L'hypokaliémie peut engendrer une sensibilité accrue aux arythmies chez les patients traités par la digoxine.

De plus, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque.

Dans de telles situations, on recommande de surveiller les taux sériques de potassium.

On administrera les médicaments contenant des bêta-2-mimétiques avec prudence chez les patients traités par I.M.A.O. ou par antidépresseurs tricycliques, vu que l'action des bêta-2-mimétiques peut s'en trouver accrue.

L'inhalation d'anesthésiques hydrocarbonés halogénés, comme l'halothane, le trichlorethylène et l'enflurane, peut accroître la sensibilité aux effets cardio-vasculaires des bêta-2-mimétiques.

L'action du cisapride sur le transit gastro-intestinal peut être réduite par la prise simultanée de Duovent HFA.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données, ou il n'existe que des données limitées sur l'utilisation du fénotérol ou de l'ipratropium chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Cependant, on respectera les précautions d'usage concernant l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse, particulièrement au cours des trois premiers mois.

On tiendra compte de l'effet inhibiteur du fénotérol sur la contraction utérine.

L'utilisation des bêta-2-sympathomimétiques à la fin de la grossesse ou à des doses élevées peut provoquer des effets négatifs chez le nouveau-né (tremblements, tachycardie, fluctuations de la glycémie, hypokaliémie).

Allaitement

Les études non cliniques ont montré que le bromhydrate de fénotérol est excrété dans le lait maternel.

On ignore si l'ipratropium passe dans le lait maternel, mais il est improbable que l'ipratropium atteigne l'enfant de manière significative, spécialement suite à une aérosolisation. Toutefois, c'est avec les précautions d'usage qu'on administrera Duovent HFA à la femme qui allaite.

Fertilité

Des données cliniques sur la fécondité ne sont ni disponibles pour l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol ni pour les deux éléments de cette combinaison. Lors des études non cliniques réalisées avec les substances individuelles, bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol, aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé (voir section 5.3).

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée.

Cependant, le patient doit être averti qu'il peut ressentir des effets indésirables tels que étourdissement, tremblements, trouble de l'accommodation, mydriase et vision trouble pendant un traitement par Duovent HFA. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et β -adrénergiques de Duovent HFA. Comme tout traitement topique, Duovent HFA peut entraîner des irritations locales.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors des études cliniques sont: céphalées, toux, bouche sèche, vomissements, nausées et étourdissements, tremblements, pharyngite, dysphonie, tachycardie, palpitations, augmentation de la pression systolique, nervosité.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) ; très rare ($<1/10000$) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	réactions cutanées ou réactions de type allergique (hypersensibilité)*, comme une éruption cutanée, un oedème angioneurotique, de l'urticaire, un laryngospasme et des réactions anaphylactiques*	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie*	Rare
Affections psychiatriques	cas d'altérations psychologiques, agitation	Rare
	nervosité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	céphalées, légers tremblements des muscles squelettiques, vertiges	Peu fréquent
	hyperactivité	Fréquence inconnue
Affections oculaires	troubles de l'accommodation*, glaucome à angle fermé*, augmentation de la pression	Rare

	intraoculaire*, mydriase*, vision trouble*, douleur oculaire*, œdème cornéen*, hyperémie de la conjonctive*, halo*. Voir aussi § "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi".	
Affections cardiaques	fibrillation auriculaire, arythmies, tachycardie supraventriculaire*, ischémie myocardique*	Rare
	tachycardie, augmentation du rythme cardiaque, palpitations	Peu fréquent:
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	Fréquent
	pharyngite, dysphonie	Peu fréquent
	bronchospasme, irritation de la gorge, œdème pharyngé, spasme laryngé*, bronchospasme paradoxal*, sécheresse de la gorge*	Rare
Affections gastro-intestinales	sécheresse de la bouche, nausées, vomissements	Peu fréquent
	stomatite, glossite, œdème buccal*, troubles du transit gastro-intestinal, constipation* et diarrhée	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, hyperhidrose*, urticaire, prurit, angio-œdème*	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie, faiblesse et spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	rétention urinaire	Rare
Investigations	augmentation de la tension artérielle systolique	Rare
	diminution de la tension artérielle diastolique	Peu fréquent

* Cet effet indésirable a été notifié spontanément dans le cadre de données de suivi post-commercialisation. Cet effet indésirable n'a été observé dans aucun des essais cliniques sélectionnés avec le Duovent HFA. L'estimation est basée sur la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95%, calculée à partir de la totalité des patients traités dans les essais cliniques et les études.

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

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-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

Symptômes

On doit s'attendre à ce que les effets d'un surdosage soient principalement liés au composant fénotérol: les symptômes attendus sont ceux découlant d'une stimulation bêta-2-mimétique excessive, les plus courants étant la tachycardie, les palpitations, les tremblements, l'hypertension, l'hypotension, la dissociation des tensions artérielles systolique et diastolique, la douleur angineuse, les arythmies et la rougeur faciale. Une acidose métabolique et une hypokaliémie ont également été observées avec le fénotérol lors d'une administration de doses supérieures à celles recommandées pour les indications enregistrées du Duovent HFA. La kaliémie doit être surveillée.

Les symptômes attendus d'un surdosage en ipratropium (comme la sécheresse de la bouche, les troubles de l'accommodation visuelle et l'augmentation du rythme cardiaque) sont de nature bénigne et transitoire, étant donné que la biodisponibilité systémique de l'ipratropium inhalé est très faible.

Traitement

Le traitement avec Duovent HFA doit être interrompu. La surveillance du taux d'acide et des électrolytes doit être envisagée.

L'administration de sédatifs et, dans des cas sévères, un traitement en soins intensifs sont à envisager.. Les bêta-bloquants, de préférence bêta-1-sélectifs, conviennent comme antidotes spécifiques; toutefois il faut tenir compte d'un éventuel accroissement de l'obstruction bronchique et ajuster soigneusement la dose chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, vu le risque d'un bronchospasme sévère et brusque, qui pourrait être fatal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

Adrénergiques en combinaison avec des anticholinergiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

Code ATC: R03AL01

Le Duovent HFA contient 2 bronchodilatateurs: l'ipratropium, substance anticholinergique et le fénotérol, sympathicomimétique bêta-2-adrénergique.

Mécanisme d'action

L'ipratropium est un dérivé ammonium quaternaire, aux propriétés anticholinergiques (parasympatholytique). La bronchodilatation qui suit l'inhalation de Duovent HFA est essentiellement un effet local spécifique et non systémique. Les substances anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{++} résultant de l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques des muscles lisses des voies respiratoires. La libération de Ca^{++} est médiée par le système de second messenger constitué d'IP3 (triphosphate d'inositol) et de DAG (diacylglycérol).

Des études cliniques et non cliniques suggèrent que l'ipratropium ne possède pas d'effet délétère sur le système respiratoire et notamment sur les sécrétions des muqueuses, la clairance mucociliaire et sur les échanges gazeux.

Aux doses thérapeutiques, le fénotérol est un sympathicomimétique bêta-2-adrénergique.

A des doses supra-thérapeutiques, il stimule les récepteurs bêta-1 (par ex. dans la tocolyse). Son utilisation en cas de bronchospasme repose sur l'effet bronchodilatateur obtenu par stimulation des récepteurs bêta-2 des muscles lisses des voies respiratoires.

L'occupation des récepteurs bêta-2 active l'adénylate cyclase via une protéine G stimulante.

L'augmentation d'AMPc active la protéine kinase A qui va phosphoryler les protéines cibles des muscles lisses.

Effets pharmacodynamiques

Le bromhydrate de fénotérol relâche les muscles lisses des bronches et des vaisseaux et protège contre une bronchoconstriction induite par des stimuli tels que l'histamine, la méthacholine, l'air froid et les allergènes. La libération des médiateurs de la bronchoconstriction et de l'inflammation à partir des mastocytes est inhibée par l'administration de fénotérol.

Une augmentation de la clairance mucociliaire a été démontrée chez les animaux après administration de doses de fénotérol (0,6 mg).

Les concentrations plasmatiques élevées, atteintes après administration orale ou intraveineuse, inhibent la motilité utérine.

A des doses élevées, les effets métaboliques suivants sont observés: lipolyse, glycolyse, hyperglycémie et hypokaliémie.

Les effets bêta-adrénergiques sur le coeur apparaissent suite aux effets vasculaires du fénotérol, à la stimulation des récepteurs cardiaques bêta-2 et à des doses supra-thérapeutiques, par stimulation des récepteurs bêta-1.

Comme avec d'autres agents bêta-adrénergiques, des prolongations de l'intervalle QTc ont été rapportées. Pour le fénotérol solution pour inhalation en flacon pressurisé administré en aérosol doseur, celles-ci étaient discrètes et observées à des doses plus élevées que les doses recommandées. Toutefois, l'exposition systémique après l'administration par nébuliseur (solution pour inhalation par nébuliseur en monodoses) pourrait être supérieure à celle après administration de doses recommandées par solution pour inhalation en flacon pressurisé. La signification clinique n'est pas établie.

Les tremblements constituent un effet fréquemment observé avec les bêta-agonistes. Contrairement à ce qui est le cas pour l'effet sur le muscle lisse, un phénomène de tolérance peut apparaître pour les effets systémiques bêta-agonistes sur le muscle squelettique.

Le Duovent HFA associe le fénotérol et l'ipratropium, qui, grâce à leurs modes d'action différents, ont un effet bronchodilatateur synergique sans pourtant que les effets secondaires de chacune des deux substances soient potentialisés. En pathologie bronchique, l'association de deux substances à action bronchodilatatrice complémentaire se révèle efficace chez un plus grand nombre de patients dont la réponse à l'une ou l'autre des composantes (bêta-2-mimétique ou anticholinergique) était incomplète.

Efficacité et sécurité clinique

Deux études (l'une chez les patients souffrant d'asthme, l'autre chez des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive), ont démontré que le Duovent HFA est aussi efficace que l'administration d'une dose deux fois supérieure en fénotérol et sans ipratropium, mais il permet une meilleure tolérance aux doses cumulatives.

Il est plus efficace que chacun de ses composants pris isolément.

Vu la rapidité d'action du Duovent HFA, celui-ci peut être utilisé en cas d'épisodes aigus de bronchospasme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'effet thérapeutique de l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol est dû à une action locale sur les voies respiratoires. C'est pourquoi la bronchodilatation ainsi produite ne dépend pas de la pharmacocinétique du fénotérol et de l'ipratropium dans l'organisme. Les études pharmacocinétiques ont toutefois montré l'équivalence des deux formulations, avec ou sans gaz fréons. Après inhalation, en général, 10 à 30% de la dose sont déposés dans les poumons, dépendant de la formulation, de la technique d'inhalation et de l'appareil, tandis que le reste de la dose administrée est déposé dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx). Une quantité similaire de la dose est déposée dans les voies respiratoires après inhalation par aérosol doseur avec HFA. La partie de la dose déposée dans les poumons atteint la circulation très rapidement (en quelques minutes). La quantité déposée dans l'oropharynx est lentement avalée et passe dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, l'exposition systémique dépend à la fois de la biodisponibilité orale et pulmonaire.

Il n'y a pas de raison de croire que la pharmacocinétique de chacun des composants est différente lors de l'association par rapport à leur usage isolé.

Bromhydrate de fénotérol: La biodisponibilité absolue après administration orale est faible (environ 1,5 %). La biodisponibilité absolue du fénotérol après inhalation est de 18,7 %. L'absorption à partir du poumon suit une évolution biphasique. 30 % de la dose de bromhydrate de fénotérol sont absorbés rapidement avec une demi-vie de 11 minutes, et 70 % sont absorbés lentement avec une demi-vie de 120 minutes.

Distribution

Le fénotérol est largement distribué dans l'organisme. Environ 40 % du médicament sont liés aux protéines plasmatiques. Dans ce modèle à 3 compartiments, le volume apparent de distribution du fénotérol à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 189 L ($\approx 2,7$ L/kg). Des études non cliniques menées sur des rats ont révélé que le fénotérol et ses métabolites ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le fénotérol subit un métabolisme important par conjugaison en glucuronides et en sulfates chez l'homme. Après administration orale, le fénotérol est métabolisé principalement par sulfatation. Cette inactivation métabolique de la molécule mère commence déjà dans la paroi intestinale.

Élimination Après inhalation, l'excrétion rénale cumulative (0-24h) est estimée à 1% de la dose inhalée. Sur base de ces données, la biodisponibilité totale des doses inhalées du bromhydrate de fénotérol est estimée à 7%. Le fénotérol a une clairance totale de 1,8 L/min et une clairance rénale de 0,27 L/min.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Après administration intraveineuse, le profil taux plasmatiques-temps peut être décrit comme modèle tri-compartimental avec une demi-vie d'élimination d'à peu près 3 heures. Après administration orale, la radioactivité totale excrétée après 48h dans les urines est d'environ 39% de la dose et dans les fèces d'environ 40,2% de la dose.

Bromure d'ipratropium:

Absorption

L'excrétion rénale cumulative (0-24h) de la substance parente est inférieure à 1% de la dose orale et approximativement 3 à 13% de la dose administrée par inhalation.

Sur base de ces données, la biodisponibilité totale des doses orales et inhalées du bromure d'ipratropium est estimée à 2% et 7 à 28% respectivement. Tenant compte de ceci, les portions avalées du bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon relevante à l'exposition systémique.

Distribution

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Une décroissance biphasique rapide des taux plasmatiques a été observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{dss}) est d'environ 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20%). Des études non cliniques chez le rat et le chien ont démontré que l'amine quaternaire d'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La liaison des principaux métabolites urinaires au récepteur muscarinique est négligeable et les métabolites doivent être considérés comme inefficaces.

Biotransformation

Après administration intraveineuse, environ 60% d'une dose sont métabolisés, la majeure partie probablement dans le foie, par oxydation.

Élimination

La demi-vie plasmatique de la substance active en phase terminale est d'environ 1,6 heure.

La clairance totale d'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité liée à la substance (incluant la substance parent et les autres métabolites) a représenté 9,3% après administration orale et 3,2% après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces est de 88,5% après administration orale et 69,4% après inhalation.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre - Eau purifiée - Ethanol absolu - Tétrafluoroéthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

Ne pas utiliser Duovent HFA après la date de péremption mentionnée sur l'emballage après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières concernant la température. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Le Duovent HFA est un flacon pressurisé : il ne peut être ni percé, ni brûlé, ni exposé à des températures supérieures à 50°C (soleil, appareil de chauffage,...).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pressurisé de 10 ml contenant 200 bouffées dosées à 0,05 mg de fénotérol et 0,02 mg d'ipratropium/bouffée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

Boehringer Ingelheim SComm
Avenue Arnaud Fraiteur 15-23
1050 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE223063

Luxembourg: 2009030359

- NN 0305499: 10 ml

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

07.05.2001 – 10.03.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2025