

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Béclométasone/Formotérol Genetic 100 /6 microgrammes/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (délivrée par la valve) contient :

100 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela équivaut à une dose délivrée (par l'inhalateur) de 84,6 microgrammes de dipropionate de béclométasone et de 5,0 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 7 mg d'alcool (éthanol anhydre) par dose (délivrée par la valve).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Le flacon contient une solution incolore à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Béclométasone/Formotérol Genetic est indiqué chez l'adulte.

Asthme

Béclométasone/Formotérol Genetic est indiqué en traitement de fond de l'asthme lorsque l'utilisation d'un produit combiné (corticostéroïde inhalé et agoniste bêta₂ à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients dont l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés et un agoniste bêta₂ d'action rapide inhalé « à la demande », ou
- chez les patients dont l'asthme répond bien au traitement associant des corticostéroïdes inhalés et des agonistes bêta₂ à longue durée d'action.

BPCO

Traitement symptomatique des patients atteints de BPCO grave (VEMS₁ < 50 % de la valeur normale prédite) et ayant des antécédents d'exacerbations répétées, qui présentent des symptômes importants malgré un traitement régulier par des bronchodilatateurs à longue durée d'action.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

ASTHME

Béclométasone/Formotérol Genetic ne doit pas être utilisé comme traitement de l'asthme de

première intention. La posologie des composants de Béclométasone/Formotérol Genetic est individuelle et doit être ajustée en fonction de la gravité de la maladie. Cela doit être pris en compte non seulement lors de l'instauration d'un traitement avec des produits associés, mais aussi pour l'adaptation de la posologie. Si un patient a besoin d'une association de doses autres que celles disponibles dans l'association fixe, des doses adaptées d'agonistes bêta₂ ou de corticostéroïdes devront être prescrites par inhalateur séparé.

Le dipropionate de béclométasone contenu dans Béclométasone/Formotérol Genetic se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine, ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone non extrafine (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone contenus dans Béclométasone/Formotérol Genetic sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non extrafine). Par conséquent, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométasone administrée avec Béclométasone/Formotérol Genetic doit être inférieure à la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométasone administrée avec une formulation non extrafine.

Cela doit être pris en considération lorsqu'un patient passe d'une formulation de dipropionate de béclométasone non extrafine à Béclométasone/Formotérol Genetic ; la dose de dipropionate de béclométasone doit être plus faible et devra être adaptée aux besoins de chaque patient.

Il existe deux approches thérapeutiques :

A. Traitement d'entretien : Béclométasone/Formotérol Genetic est administré comme traitement d'entretien régulier avec un bronchodilatateur d'action rapide séparé « à la demande ».

B. Traitement d'entretien et des symptômes : Béclométasone/Formotérol Genetic est administré comme traitement d'entretien régulier et « à la demande », pour atténuer les symptômes de l'asthme.

A. Traitement d'entretien

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence un bronchodilatateur d'action rapide à leur disposition en traitement de secours.

Posologie recommandée pour l'adulte de plus de 18 ans :

- Une ou deux inhalations deux fois par jour.
- La dose quotidienne maximale est de 4 inhalations.

B. Traitement d'entretien et des symptômes

Les patients prennent leur dose d'entretien quotidienne de Béclométasone/Formotérol Genetic, et prennent également Béclométasone/Formotérol Genetic « à la demande » pour atténuer les symptômes de l'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence Béclométasone/Formotérol Genetic à leur disposition en traitement de secours.

Béclométasone/Formotérol Genetic en traitement d'entretien et des symptômes doit être particulièrement envisagé pour les patients atteints de :

- asthme non suffisamment contrôlé, et nécessitant un médicament de secours
- exacerbations de l'asthme dans le passé nécessitant une intervention médicale

Une surveillance étroite des effets indésirables liés à la dose est indispensable chez les patients qui prennent fréquemment un grand nombre d'inhalations de Béclométasone/Formotérol Genetic « à la demande ».

Posologie recommandée pour l'adulte de plus de 18 ans :

La dose d'entretien recommandée est d'une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire, si nécessaire, pour atténuer les symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, le patient doit prendre une inhalation supplémentaire.

La dose quotidienne maximale est de 8 inhalations.

Il est fortement recommandé aux patients qui prennent de nombreuses inhalations de secours chaque jour de consulter un médecin. Leur asthme doit être réévalué et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré.

Posologie recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :

La sécurité et l'efficacité de Béclométasone/Formotérol Genetic chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sur Béclométasone/Formotérol Genetic chez les enfants âgés de 5 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Les patients doivent être réexaminés régulièrement par un médecin, afin que le dosage de Béclométasone/Formotérol Genetic reste optimal et ne soit modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant de maintenir le contrôle des symptômes. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticostéroïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante.

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement par Béclométasone/Formotérol Genetic de façon quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

BPCO

Posologie recommandée pour l'adulte de plus de 18 ans :

Deux inhalations deux fois par jour.

Groupes particuliers de patients :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de Béclométasone/Formotérol Genetic chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie inhalée.

Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du médicament par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux instructions qui y figurent.

L'inhalateur de Béclométasone/Formotérol Genetic est muni d'un compteur de doses pour les flacons de 120 doses et d'un indicateur de doses pour les flacons de 180 doses, tous deux situés à l'arrière de l'inhalateur, qui indiquent le nombre de doses restantes. Pour la présentation en 120 doses, chaque fois que le patient presse le flacon, une bouffée de médicament est libérée et le compteur décompte les doses. Pour la présentation en 180 doses, chaque fois que le patient presse le flacon, le compteur tourne légèrement et le nombre de bouffées restantes est indiqué par intervalles de 20. Il doit être

recommandé aux patients de ne pas laisser tomber l'inhalateur, car cela pourrait provoquer un décompte.

Essai de l'inhalateur

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non-utilisation pendant 14 jours ou plus, le patient doit libérer une dose dans l'air, afin de s'assurer que l'inhalateur fonctionne correctement.

Après le premier essai de l'inhalateur, le compteur doit indiquer 120 ou 180.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou s'asseoir, le dos bien droit, lorsqu'ils utilisent leur inhalateur.

Utilisation de l'inhalateur

Si l'inhalateur a été exposé à un froid intense, les patients doivent le réchauffer dans leurs mains pendant quelques minutes avant de l'utiliser. Ils ne doivent jamais le réchauffer par des moyens artificiels

1. Les patients doivent retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que celui-ci est propre et exempt de poussière, de saleté ou de tout corps étranger.
2. Les patients doivent expirer aussi lentement et profondément que possible.
3. Ils doivent tenir l'inhalateur verticalement, le fond du flacon vers le haut, et placer les lèvres autour de l'embout buccal sans le mordre.
4. Ils doivent inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, ils doivent appuyer sur le flacon (partie supérieure de l'inhalateur) pour libérer une bouffée.
5. Ils doivent retenir leur respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Les patients ne doivent pas expirer dans l'inhalateur.

Pour inhaler une bouffée supplémentaire, les patients doivent maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

IMPORTANT : les patients ne doivent pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Après l'emploi, les patients doivent remettre le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier le compteur ou l'indicateur de doses.

Il doit être recommandé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses indique le numéro 20. Les patients doivent cesser d'utiliser l'inhalateur lorsque le compteur indique 0, car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas être suffisantes pour libérer une dose complète, ils doivent donc commencer à utiliser un nouvel inhalateur

Si un « nuage » sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Si les patients qui n'ont pas suffisamment de force dans les mains, il peut être plus facile de tenir l'inhalateur à deux mains. Les index doivent être placés sur le flacon (partie supérieure de l'inhalateur) et les deux pouces sur la partie inférieure de l'inhalateur.

Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou se brosser les dents après chaque utilisation de l'inhalateur (voir rubrique 4.4).

Le flacon contient un liquide pressurisé. Il doit être recommandé aux patients de ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50 °C et de ne pas le percer.

Nettoyage

Il convient d'informer les patients de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux

instructions de nettoyage qui y figurent. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal et essuyer l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal avec un chiffon sec. **Ils ne doivent pas retirer le flacon de l'inhalateur ni utiliser d'eau ou d'autres liquides pour nettoyer l'embout buccal.**

Les patients qui éprouvent des difficultés à synchroniser la pression sur le flacon avec l'inspiration peuvent utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus[®]. Les instructions concernant l'utilisation optimale et l'entretien de l'inhalateur et de la chambre d'inhalation ainsi que la technique permettant de s'assurer de l'administration optimale du médicament inhalé au niveau des poumons pourront être fournies par leur médecin, leur pharmacien, ou une infirmière/un infirmier. Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement l'AeroChamber Plus[®] en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation dès le déclenchement du système.

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

Béclométasone/Formotérol Genetic doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance) chez les patients présentant une arythmie cardiaque, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et une tachyarythmie (battements cardiaques accélérés ou irréguliers), une sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une maladie cardiaque grave, en particulier un infarctus aigu du myocarde, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive, une maladie vasculaire occlusive, en particulier une artériosclérose, une hypertension artérielle grave ou un anévrisme. La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QTc, qu'il soit congénital ou induit par des médicaments (QTc > 0,44 seconde). Le formotérol peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est aussi recommandée lorsque Béclométasone/Formotérol Genetic est utilisé chez des patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter d'un traitement par un agoniste bêta₂. Une prudence particulière est recommandée en cas d'asthme grave, car cet effet peut être potentialisé par l'hypoxie. L'hypokaliémie peut également être potentialisée par un traitement concomitant avec d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, tels que les dérivés de la xanthine, les stéroïdes et les diurétiques (voir rubrique 4.5). La prudence est également recommandée en cas d'asthme instable, lorsqu'un certain nombre de bronchodilatateurs « de secours » peuvent être utilisés. Il est recommandé de surveiller le taux de potassium sérique dans de telles situations.

L'inhalation de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, il convient de s'assurer que l'administration de Béclométasone/Formotérol Genetic sera interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, car il existe un risque d'arythmie cardiaque.

Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticostéroïdes, Béclométasone/Formotérol Genetic doit être administré avec prudence chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, et d'infections fongiques ou virales des voies respiratoires.

Il est recommandé de ne pas interrompre brutalement le traitement par Béclométasone/Formotérol Genetic.

Si les patients jugent le traitement inefficace, ils doivent consulter un médecin. L'augmentation de

l'usage des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de la maladie sous-jacente et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme ou de la BPCO peut mettre en danger la vie du patient, et nécessite un avis médical urgent. Il convient d'envisager une augmentation de la corticothérapie, inhalée ou orale, ou une antibiothérapie si une infection est suspectée.

Les patients ne doivent pas être placés sous Béclométhasone/Formotérol Genetic pendant une exacerbation, ou pendant une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme. Des effets indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Béclométhasone/Formotérol Genetic. Les patients doivent être invités à poursuivre le traitement, mais aussi à consulter un médecin si les symptômes de l'asthme restent incontrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par Béclométhasone/Formotérol Genetic.

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire, avec une augmentation immédiate des sibilances et de la fréquence respiratoire après l'administration. Ce problème doit être traité immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Béclométhasone/Formotérol Genetic doit être arrêté immédiatement, le patient doit être examiné et un traitement alternatif doit être mis en place, si nécessaire.

Béclométhasone/Formotérol Genetic ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

Pour le traitement des crises d'asthme aiguës, il doit être recommandé aux patients d'avoir toujours sur eux leur bronchodilatateur d'action rapide, soit Béclométhasone/Formotérol Genetic (pour les patients qui utilisent Béclométhasone/Formotérol Genetic comme traitement d'entretien ou des symptômes) ou un bronchodilatateur d'action rapide distinct (pour les patients qui utilisent Béclométhasone/Formotérol Genetic uniquement comme traitement d'entretien).

Il convient de rappeler aux patients de prendre Béclométhasone/Formotérol Genetic quotidiennement, même en l'absence de symptômes. Les inhalations « à la demande » de Béclométhasone/Formotérol Genetic doivent être prises pour atténuer les symptômes de l'asthme, mais ne sont pas destinées à une utilisation prophylactique régulière, par exemple avant un exercice. Pour cela, il convient d'envisager l'utilisation d'un bronchodilatateur d'action rapide distinct.

Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, il peut être envisagé de réduire graduellement la dose de Béclométhasone/Formotérol Genetic. Il est important de procéder à un examen régulier des patients en cas de stratégie de réduction de doses. La dose minimale efficace de Béclométhasone/Formotérol Genetic doit être prescrite (voir également rubrique 4.2).

Les corticostéroïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, en particulier à des doses élevées prescrites pendant de longues périodes. Ces effets sont beaucoup plus rares avec des corticostéroïdes administrés par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles comprennent : syndrome de Cushing, traits cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques ou du comportement, incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (en particulier chez l'enfant).

Il est donc important que le patient soit réexaminé régulièrement et que la dose de corticostéroïde inhalé soit réduite jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.

Les données pharmacocinétiques en dose unique (voir rubrique 5.2) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique totale du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®, par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclométhasone est diminuée alors que la quantité de dipropionate de béclométhasone sous sa forme inchangée qui atteint la circulation générale depuis les poumons est augmentée ; toutefois, l'exposition systémique totale au dipropionate de béclométhasone et à son métabolite actif restant inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques

avec la prise de dipropionate de béclométhasone/formotérol_avec la chambre d'inhalation.

L'administration prolongée de corticostéroïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë comprennent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou une diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques et peuvent consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il convient d'envisager une corticothérapie de supplémentation par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Béclométhasone/Formotérol Genetic, notamment si un risque d'altération de la fonction surrénalienne par la corticothérapie systémique précédente est pressenti.

Les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée peuvent rester exposés longtemps à un risque de diminution de la fonction surrénalienne. Les patients qui ont eu besoin d'une corticothérapie à forte dose en urgence dans le passé ou qui ont reçu un traitement prolongé avec de fortes doses de corticostéroïdes inhalés peuvent également être exposés à ce risque. Il conviendra d'évoquer le risque d'altération résiduelle en cas d'urgence et d'intervention programmée susceptibles d'induire un stress et d'envisager une corticothérapie appropriée dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention programmée en cas d'altération majeure de la fonction surrénalienne.

Pneumonie chez des patients atteints de BPCO

Une augmentation de l'incidence de la pneumonie, nécessitant éventuellement une hospitalisation, a été observée chez les patients atteints de BPCO recevant des corticostéroïdes inhalés. Des indices d'un risque accru de pneumonie avec l'augmentation de la dose de stéroïde existent bel et bien, même si cela n'a pas été démontré de façon concluante dans l'ensemble des études. Il n'existe aucune preuve clinique concluante pour les différences intra-classes en termes d'ampleur du risque parmi les produits contenant des corticostéroïdes inhalés. Les professionnels de santé doivent rester vigilants vis-à-vis du développement possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO, étant donné que les caractéristiques cliniques de ces infections ressemblent aux symptômes des exacerbations de la BPCO. Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO sont le tabagisme, l'âge, un faible indice de masse corporelle (IMC) et une BPCO grave.

Béclométhasone/Formotérol Genetic contient 7 mg d'alcool (éthanol) par bouffée, ce qui équivaut à 0,20 mg/kg par dose de deux bouffées. La quantité contenue dans deux inhalations de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de vin ou de bière.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura pas d'effets notables.

Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau ou de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite, afin de réduire le risque candidose oropharyngée.

Troubles de la vision

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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

Interactions pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le métabolisme de la béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; toutefois, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) doivent être évités chez les patients asthmatiques. Si des bêta-bloquants sont administrés pour des raisons impérieuses, l'effet du formotérol sera réduit ou neutralisé.

D'autre part, l'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif, il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procainamide, des phénothiazines, des antihistaminiques, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques, peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux bêta₂-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris des médicaments ayant des propriétés similaires, comme la furazolidone et la procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmie chez les patients recevant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes bêta₂ (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients traités par des glycosides digitaliques.

Béclométhasone/Formotérol Genetic contient une faible quantité d'éthanol. Il existe un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles qui prennent du disulfirame ou du métronidazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'expérience ni de preuve de la sécurité du gaz propulseur norflurane (HFA-134a) pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'humain. Toutefois, des études sur les effets du norflurane (HFA-134a) sur la fonction de reproduction et le développement embryonnaire et fœtal chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet indésirable cliniquement pertinent.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation de Béclométhasone/Formotérol Genetic chez la femme enceinte.

Des études utilisant l'association dipropionate de béclométhasone et formotérol chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). En raison de l'effet tocolytique des bêta₂-sympathomimétiques, la

prudence est requise au cours de la période précédant l'accouchement. L'utilisation du formotérol est déconseillée pendant la grossesse et surtout en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, sauf en l'absence d'alternative (plus sûre).

Béclométasone/Formotérol Genetic ne doit être prescrit pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation de Béclométasone/Formotérol Genetic chez la femme qui allaite.

Bien que l'on ne dispose pas de données issues de l'expérimentation animale, il est probable que le dipropionate de béclométasone soit sécrété dans le lait, comme les autres corticostéroïdes.

Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été détectée dans le lait chez l'animal pendant l'allaitement.

L'administration de Béclométasone/Formotérol Genetic aux femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de suspendre l'administration de Béclométasone/Formotérol Genetic doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de Béclométasone/Formotérol Genetic sur la fertilité humaine. Dans des études menées chez le rat, de fortes doses de dipropionate de béclométasone en association fixe entraînaient une réduction de la fertilité des femelles et un effet embryotoxique (voir rubrique 5.3).

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

Béclométasone/Formotérol Genetic n'a que peu d'effet, ou un effet négligeable, sur la capacité à conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La présence de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans Béclométasone/Formotérol Genetic peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables supplémentaires. Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (Béclométasone/Formotérol Genetic) et en monothérapie sont indiqués ci-dessous, répertoriés par classe d'organes. Les fréquences se définissent de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients atteints de BPCO.

Classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite, candidose buccale, pneumonie*	Fréquent

	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvo-vaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Granulocytopénie	Peu fréquent
	Thrombocytopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, notamment érythème, œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Agitation	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez les enfants)	Indéterminée
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblements, vertiges	Peu fréquent
Troubles oculaires	Glaucome, cataracte	Très rare
	Vision floue (voir également rubrique 4.4)	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations, allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire*	Peu fréquent
	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
Troubles vasculaires	Hyperémie, bouffées de chaleur	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dysphonie	Fréquent
	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée, hyperhidrose, urticaire	Peu fréquent
	Œdème de Quincke	Rare

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie	Peu fréquent
	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Très rare
Troubles rénaux et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Très rare
Investigations	Augmentation de la protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insuline sanguine, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques, diminution du cortisol sanguin*	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle	Rare
	Diminution de la densité osseuse	Très rare

*Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par dipropionate de béclométasone/formotérol_100/6 a été rapporté au cours d'un essai clinique pivot conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres réactions indésirables observées sous dipropionate de béclométasone/formotérol_100/6 lors des essais cliniques conduits dans la BPCO comprenaient : une diminution de la cortisolémie et une fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont généralement associés au formotérol sont les suivants : hypokaliémie, céphalées, tremblements, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables généralement associés à l'administration du dipropionate de béclométasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie, irritation de la gorge.

Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par un traitement antifongique topique, tout en poursuivant le traitement par Béclométasone/Formotérol Genetic.

Les corticostéroïdes inhalés (par exemple, le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de doses fortes. Ces effets peuvent inclure une freination surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome (voir également rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des éruptions cutanées, une urticaire, un prurit, un érythème et un œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge peuvent également se produire.

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines menée chez des adolescents asthmatiques, le profil de sécurité d'un médicament contenant du dipropionate de béclométasone et du formotérol n'était pas différent de celui du dipropionate de béclométasone utilisé en monothérapie.

Une formulation pédiatrique expérimentale associant du dipropionate de béclométhasone et du fumarate de formotérol à raison de 50/6 microgrammes par dose été administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans sur une période de traitement de 12 semaines. Le profil de sécurité s'est avéré similaire à celui des formulations approuvées de formotérol et de dipropionate de béclométhasone en monothérapie.

Toutefois, la même formulation pédiatrique de dipropionate de béclométhasone et de fumarate de formotérol 50/6 microgrammes administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans sur 2 semaines ne s'est pas révélée non inférieure à l'association libre de formotérol et de dipropionate de béclométhasone approuvée en monothérapie concernant le taux de croissance de la jambe.

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 : 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

4.9. Surdosage

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de dipropionate de béclométhasone/formotérol_{100/6}, (soit au total 1 200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, et 72 microgrammes de formotérol), ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Les traitements cumulatifs n'ont pas révélé d'effet anormal sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables graves.

Un surdosage en formotérol peut entraîner des effets typiques des agonistes bêta₂-adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.

En cas de surdosage en formotérol, un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. En cas de surdosage grave, le patient doit être hospitalisé. L'utilisation d'inhibiteurs bêta-adrénergiques cardio-sélectifs peut être envisagée, mais avec une grande réserve, compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Le taux de potassium sérique doit être surveillé.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu de prendre des mesures d'urgence, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Chez ces patients, le traitement doit être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométhasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (voir rubrique 4.4). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives ; adrénérgiques, produits pour inhalation
Code ATC : R03 AK08.

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Béclométasone/Formotérol Genetic contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol. Ces deux principes actifs ont des modes d'action différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticostéroïde et un agoniste bêta₂, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et des exacerbations d'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta₂-adrénergique sélectif qui induit une relaxation du muscle lisse bronchique chez les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur se manifeste rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

ASTHME

Efficacité clinique du traitement d'entretien par dipropionate de béclométasone/formotérol

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes de l'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.

Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet sur la fonction respiratoire d'un produit contenant de la béclométasone et du formotérol 100/6 HFA a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément, et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone seul.

Efficacité clinique du traitement d'entretien et des symptômes par dipropionate de béclométasone/formotérol

Dans une étude randomisée, en double aveugle sur 48 semaines impliquant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité de l'association de dipropionate de béclométasone/formotérol administrée comme traitement d'entretien (1 inhalation deux fois par jour) et traitement de symptômes (jusqu'à 8 inhalations par jour) a été comparée à l'association de béclométasone/formotérol administrée comme traitement d'entretien (1 inhalation deux fois par jour) plus salbutamol, « à la demande », chez les patients adultes présentant un asthme modéré à grave non contrôlé. Les résultats ont montré que le dipropionate de béclométasone/formotérol utilisé comme traitement d'entretien et de symptômes, prolonge de manière significative le temps de première exacerbation grave (*) par rapport à l'association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol utilisée comme traitement d'entretien plus salbutamol « à la demande » ($p < 0,001$ pour ITT et la population PP). La fréquence des exacerbations d'asthme grave sur 1 an a diminué de façon significative dans le groupe du traitement d'entretien et de symptômes par rapport au groupe salbutamol : respectivement 0,1476 contre 0,2239 (réduction statistiquement significative : $p < 0,001$). Les patients dans le groupe du traitement d'entretien et de symptômes par dipropionate de béclométasone/formotérol ont obtenu une amélioration cliniquement significative du contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalations par jour du médicament de crise et la proportion de patients qui utilisent un médicament de crise diminuent de façon identique dans les deux groupes.

Remarque* : l'exacerbation grave étant définie comme la détérioration de l'asthme nécessitant une

hospitalisation ou un traitement d'urgence, l'administration de stéroïdes systémiques pendant plus de 3 jours

Dans une autre étude clinique, une dose unique de l'association fixe dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 microgrammes entraîne un effet de bronchodilatation et de soulagement rapide des symptômes de dyspnée similaire à celui du salbutamol 200 microgrammes/dose chez les patients asthmatiques, lorsque la métacholine est utilisée pour induire une bronchoconstriction.

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines menée chez des adolescents asthmatiques, le dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 n'était pas supérieur au dipropionate de béclométasone utilisé en monothérapie, ni en ce qui concerne les paramètres de la fonction respiratoire (variable principale : modification par rapport aux valeurs initiales dans le DEP (débit expiratoire de pointe) avant la dose du matin), ni les variables d'efficacité secondaires, ni les mesures de résultats cliniques.

L'effet bronchodilatateur d'une dose unique de dipropionate de béclométasone/formotérol dans la formulation pédiatrique expérimentale de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol à 50/6 microgrammes par dose administrée avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans, a été évalué en comparaison avec l'association libre de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol. La non-infériorité du dipropionate de béclométasone/formotérol

50/6 par rapport à l'association libre a été démontrée pour le VEMS moyen évalué pendant les 12 h qui ont suivi l'administration du matin : la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence moyenne ajustée était de -0,047 L, c'est-à-dire supérieure au seuil de non-infériorité préétabli à -0,1 L.

La formulation pédiatrique de dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 microgrammes par dose administrée avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans sur une période de 12 semaines de traitement ne s'est pas avérée supérieure au dipropionate de béclométasone en monothérapie et n'a pas montré de non-infériorité par rapport à l'association libre de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol en ce qui concerne les paramètres de la fonction respiratoire (variable principale : variation du VEMS matinal pré-dose).

BPCO

Lors de deux études de 48 semaines, les effets sur la fonction respiratoire et la fréquence des exacerbations (définies comme requérant une corticothérapie orale, ou une antibiothérapie, ou une hospitalisation) ont été évalués chez des patients atteints de BPCO grave (30 % < VEMS₁ % < 50 %).

Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction respiratoire (critère principal : modification du VEMS₁ pré-dose) comparativement au formotérol après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre association fixe et formotérol : 69 ml), ainsi que lors de chaque visite clinique durant toute la période de traitement (48 semaines). Cette étude a démontré que le nombre moyen d'exacerbations par patient/année (fréquence des exacerbations, cocritère principal) avait été réduit de façon statistiquement significative par l'association fixe comparativement au formotérol (taux moyen ajusté de 0,80 comparativement à 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72, $p < 0,001$) sur 48 semaines de traitement chez 1 199 patients atteints de BPCO grave. De plus, l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol a significativement retardé l'apparition de la première exacerbation comparativement au formotérol. La supériorité du médicament contenant du dipropionate de béclométasone et du formotérol par rapport au formotérol a également été confirmée en ce qui concerne la fréquence des exacerbations dans des sous-groupes de patients prenant ou non du bromure de tiotropium en traitement concomitant (environ 50 % dans chaque bras).

L'autre étude pivot, qui était une étude randomisée à trois bras parallèles chez 718 patients, a confirmé

la supériorité de l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol comparativement au formotérol en ce qui concerne la modification du VEMS₁ prédose à la fin du traitement (48 semaines), et a démontré la non-infériorité de l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol par rapport à l'association fixe budésonide/formotérol sur le même paramètre.

Toutes les études décrites dans cette section sont le résultat d'une recherche documentaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et formotérol a été comparée à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (4 inhalations de 100/6 microgrammes) ou une dose unique de dipropionate de béclométhasone CFC (4 inhalations de 250 microgrammes) et de formotérol HFA (4 inhalations de 6 microgrammes), l'aire sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif du dipropionate de béclométhasone (17-monopropionate de béclométhasone) et sa concentration plasmatique maximale ont été réduites respectivement de 35 % et 19 % avec l'association fixe, comparativement à la formulation non extrafine de dipropionate de béclométhasone CFC ; en revanche, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 h contre 2 h) avec l'association fixe qu'avec la formulation non extrafine de dipropionate de béclométhasone CFC seul.

Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément, et l'exposition systémique était légèrement plus élevée avec l'administration de dipropionate de béclométhasone/formotérol que lorsque les produits étaient administrés séparément.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (systémique) entre le dipropionate de béclométhasone et le formotérol n'a été mise en évidence.

L'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® a augmenté délivrance pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométhasone, le 17-monopropionate de béclométhasone, de 41 % et du formotérol de 45 %, par rapport à l'utilisation d'un inhalateur standard dans une étude menée chez des volontaires sains. L'exposition systémique totale du formotérol était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométhasone, et augmentée pour le dipropionate de béclométhasone sous sa forme inchangée.

Une étude du dépôt pulmonaire menée chez des patients présentant une BPCO stable, des volontaires sains et des patients asthmatiques a démontré qu'en moyenne 33 % de la dose nominale étaient déposés dans les poumons des patients atteints de BPCO comparativement à 34 % chez les sujets sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométhasone et formotérol ont été comparables entre les trois groupes durant les 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométhasone a été plus élevée chez les patients atteints de BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique sur l'administration d'une dose unique de dipropionate de béclométhasone et formotérol à des adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans (4 bouffées de 100/6 microgrammes), il n'y a pas eu de bioéquivalence avec une association libre de formulation extrafine de dipropionate de béclométhasone et de formotérol, avec ou sans chambre d'inhalation (AeroChamber Plus®).

Les données disponibles indiquent que, sans chambre d'inhalation, les concentrations plasmatiques maximales du composant corticostéroïde inhalé à partir de dipropionate de béclométhasone/formotérol

ont été inférieures à celles de l'association libre (estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques ajustées pour la C_{max} du 17-monopropionate de béclométasone [17-MPB] : 84,38 % ; IC à 90 % : 70,22 ; 101,38).

Lorsque l'association de dipropionate de béclométasone et fumarate de formotérol a été utilisée avec la chambre d'inhalation, la concentration plasmatique maximale du formotérol a été augmentée d'environ 68 % par rapport à l'association libre (estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques ajustées pour la C_{max} : 168,41 ; IC à 90 % : 138,2 ; 205,2). La signification clinique de ces différences dans le cas d'une utilisation chronique n'est pas connue.

L'exposition systémique totale au formotérol (ASC_{0-t}) a été équivalente à celle observée avec l'association libre, que la chambre d'inhalation ait été utilisée ou non. Pour le 17-monopropionate de béclométasone, l'équivalence a été mise en évidence uniquement en l'absence de chambre d'inhalation, tandis que l'IC à 90 % de l'ASC_{0-t} était situé légèrement en dehors de l'intervalle d'équivalence lorsque la chambre d'inhalation a été utilisée (estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques ajustées : 89,63 % ; IC : 79,93 ; 100,50).

Lorsque le dipropionate de béclométasone/formotérol a été utilisé sans chambre d'inhalation chez les adolescents, l'exposition systémique totale (ASC_{0-t}) s'est montrée inférieure, pour le 17-monopropionate de béclométasone, ou équivalente, pour le formotérol, à ce qui est observé chez les adultes. En outre, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes des deux substances étaient plus faibles chez les adolescents que chez les adultes.

Dans une étude de pharmacocinétique à dose unique, la formulation pédiatrique expérimentale de dipropionate de béclométasone et formotérol 50/6 microgrammes par dose administrée avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® ne s'est pas avérée bioéquivalente à une association libre de dipropionate de béclométasone et de formotérol lorsqu'elle a été administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans. L'ASC_{0-t} et la concentration plasmatique maximale du composant corticostéroïde inhalé du dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 ont été inférieures à ceux de l'association libre (estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques ajustées pour l'ASC_{0-t} du 17-monopropionate de béclométasone : 81 % ; IC à 90 % : 69,7 ; 94,8 C_{max} : 82 % ; IC à 90 % : 70,1 ; 94,7). L'exposition systémique totale au formotérol (ASC_{0-t}) a été équivalente à celle de l'association libre alors que la C_{max} s'est montrée légèrement inférieure pour le dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 par rapport à l'association libre (estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques ajustées : 92 % ; IC à 90 % : 78 ; 108).

Dipropionate de béclométasone

Le dipropionate de béclométasone est une prodrogue ayant une faible affinité de liaison avec les récepteurs glucocorticoïdes, qui est hydrolysée par les enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la prodrogue, le dipropionate de béclométasone.

Absorption, distribution et métabolisme

Après inhalation le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons ; avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une absorption de 41 % de la dose sous la forme due métabolite actif.

L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.

La biodisponibilité absolue après inhalation est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé, et 62 % pour le-17-monopropionate de béclométasone.

Après administration par voie intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 L/h respectivement), avec un faible volume de distribution à l'état d'équilibre pour le dipropionate de béclométhasone (20 L) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré.

Excrétion

L'excrétion fécale est la principale voie d'élimination du dipropionate de béclométhasone, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométhasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 h pour le dipropionate de béclométhasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométhasone.

Populations particulières

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée ; toutefois, le dipropionate de béclométhasone étant très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance aux produits plus polaires que sont le 21-monopropionate de béclométhasone, le 17-monopropionate de béclométhasone et la béclométhasone, il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de sécurité du dipropionate de béclométhasone.

Le dipropionate de béclométhasone et ses métabolites n'ayant pas été retrouvés dans les urines, il n'y a pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration avec un inhalateur-doseur est comprise entre 60 et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie est absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après l'administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'y a pas eu de saturation de la liaison dans la fourchette des concentrations atteinte aux doses thérapeutiques. La demi-vie d'élimination déterminée après administration orale est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

Métabolisme

Le formotérol est largement métabolisé et la voie principale consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronide est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Le formotérol n'induit pas d'inhibition des enzymes CYP450 aux concentrations thérapeutiquement pertinentes.

Excrétion

L'excrétion urinaire cumulée du formotérol après une inhalation unique d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont respectivement excrétés sous forme inchangée et sous forme de formotérol

total. Compte tenu des concentrations plasmatiques mesurées après inhalation d'une dose unique de 120 µg par 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation relative de l'un des énantiomères après administration répétée.

Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de médicament inchangé chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose ont été retrouvés sous forme de glucuronide.

En tout, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (principalement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ; néanmoins, le formotérol étant principalement métabolisé par le foie, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique grave.

Toutes les études décrites dans cette section sont le résultat d'une recherche documentaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou séparément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, qui se manifestent principalement chez le chien. L'administration de l'association n'a entraîné ni augmentation de la toxicité ni apparition de phénomènes inattendus.

Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets variables selon la dose administrée. L'association entraînait une réduction de la fertilité des femelles et une toxicité embryonnaire et fœtale. Il est bien connu que chez les animaux gravides, de fortes doses de corticostéroïdes provoquent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'avec de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le béclométasone-17-monopropionate (200 fois les taux plasmatiques attendus chez les patients). De plus, des études animales ont montré un allongement de la durée de la gestation et de la mise-bas, ce qui s'explique par les effets tocolytiques bien connus des bêta₂-sympathomimétiques.

Ces effets ont déjà été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par dipropionate de béclométasone et formotérol.

Des études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association n'ont mis en évidence aucun risque de carcinogénicité chez l'homme.

Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

norflurane (HFA-134a)

Éthanol anhydre

Acide chlorhydrique concentré

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

21 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Boîte contenant un flacon de 120 doses ou de 180 doses :

Avant la délivrance au patient :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant 18 mois maximum.

Après la délivrance :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 3 mois maximum.

Boîte contenant deux ou trois flacons de 120 doses :

Avant la première utilisation : A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Après la première utilisation : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C (pendant 3 mois maximum).

Mise en garde : Le flacon contient un liquide pressurisé.

Ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas le percer.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour inhalation est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium doté d'une valve de dosage placé dans un inhalateur en plastique polypropylène blanc, qui comprend un compteur de doses (flacon de 120 doses) ou un indicateur de doses (flacon de 180 doses) et un embout buccal muni d'un opercule en plastique polypropylène rose.

Chaque boîte contient :

- 1 flacon pressurisé (délivrant 120 doses), ou
- 2 flacons pressurisés (délivrant 120 doses chacun), ou
- 3 flacons pressurisés (délivrant 120 doses chacun), ou
- 1 flacon pressurisé (délivrant 180 doses)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Boîte contenant un flacon de 120 doses ou de 180 doses

Pour les pharmacies :

inscrire la date de délivrance au patient sur l'étiquette autocollante de la boîte et coller l'étiquette sur l'inhalateur.

S'assurer que la date de péremption imprimée sur la boîte est ultérieure d'au moins 3 mois à la date de délivrance.

Boîte contenant deux ou trois flacons de 120 doses

Chaque fois que vous commencez à utiliser un inhalateur, inscrivez la date de la première utilisation sur l'étiquette autocollante de la boîte et collez l'étiquette sur l'inhalateur.

Les inhalateurs ne doivent pas être utilisés après 3 mois à compter de la première utilisation et ne doivent jamais être utilisés après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ».

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

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

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica 26
Castel San Giorgio
84083 Salerno
Italie

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE663506

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 26/11/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024