

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Beclometasone/Formoterol EG 100 microgrammes/6 microgrammes par pulvérisation, solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (à la sortie de la valve) contient :

100 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Ceci équivaut à une dose délivrée (par le dispositif) 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 pulvérisation (à la sortie de la valve).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé

Le flacon pressurisé contient une solution incolore à jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beclometasone/Formoterol EG est indiqué chez l'adulte.

Asthme

Beclometasone/Formoterol EG est indiqué dans le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'un produit combiné (corticostéroïde inhalé et bêta₂-agoniste à longue durée d'action) est appropriée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et par l'utilisation « à la demande » d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste inhalé à action rapide ou
- chez les patients déjà bien contrôlés par une corticothérapie inhalée associée à un bêta₂-agoniste inhalé à longue durée d'action.

BPCO

Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur normale prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ASTHME

Beclométasone/Formotérol EG n'est pas destiné à la prise en charge initiale de l'asthme. La posologie des composants de Beclométasone/Formotérol EG est individuelle et doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie. Ce principe s'applique non seulement lors de l'instauration du traitement combiné, mais aussi lors de l'adaptation de la dose. Si un patient individuel a besoin d'une association de doses différente de celle disponible dans l'inhalateur combiné, il convient de prescrire les doses appropriées de bêta₂-agonistes et/ou de corticostéroïdes à l'aide d'inhalateurs individuels.

Le dipropionate de béclométasone contenu dans Beclométasone/Formotérol EG se caractérise par une distribution en particules de taille extrafine, ce qui se traduit par un effet plus puissant que celui des formulations de dipropionate de béclométasone ne possédant pas cette distribution en particules de taille extrafine (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone extrafine dans Beclométasone/Formotérol EG sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non extrafine). Par conséquent, la dose journalière totale de dipropionate de béclométasone administrée dans Beclométasone/Formotérol EG doit être inférieure à la dose journalière totale de dipropionate de béclométasone administrée dans une formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone.

Cette donnée doit être prise en compte lorsqu'un patient passe d'une formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone à Beclométasone/Formotérol EG ; la dose de dipropionate de béclométasone devra être réduite et ajustée en fonction des besoins individuels des patients.

On distingue deux approches thérapeutiques :

A. Traitement d'entretien : Beclométasone/Formotérol EG est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec un bronchodilatateur à action rapide séparé, utilisé « à la demande ».

B. Traitement d'entretien et de secours : Beclométasone/Formotérol EG est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et « à la demande », en cas de symptômes d'asthme.

A. Traitement d'entretien

Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de secours.

Recommandations posologiques chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose maximale est de 4 inhalations par jour.

B. Traitement d'entretien et de secours

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Beclométasone/Formotérol EG et utilisent également Beclométasone/Formotérol EG « à la demande », en cas de symptômes d'asthme. Il faut

conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Beclométasone/Formotérol EG en tant que médicament de secours.

Il y a lieu d'envisager tout particulièrement un traitement d'entretien et de secours par Beclométasone/Formotérol EG chez les patients :

- dont l'asthme n'est pas entièrement contrôlé et qui nécessitent fréquemment un médicament de secours ;
- qui ont des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale.

Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations à la demande de Beclométasone/Formotérol EG pour le traitement des symptômes.

Recommandations posologiques chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :

La dose d'entretien recommandée est de 1 inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire « à la demande », en cas de symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire doit être prise.

La dose maximale est de 8 inhalations par jour.

Il est fortement recommandé aux patients qui doivent fréquemment recourir à des inhalations de secours quotidiennes de consulter un médecin. Leur asthme doit être réévalué et leur traitement d'entretien doit être réexaminé.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :

La sécurité et l'efficacité de Beclométasone/Formotérol EG chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur Beclométasone/Formotérol EG 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 réévalués régulièrement par un médecin, afin que la posologie de Beclométasone/Formotérol EG reste optimale et ne soit modifiée que sur avis médical. La dose doit être adaptée jusqu'à obtenir la dose la plus faible permettant de maintenir un contrôle efficace des symptômes. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la plus faible dose recommandée, l'étape suivante pourrait consister en un essai de corticostéroïde inhalé seul.

Il faut conseiller aux patients de prendre Beclométasone/Formotérol EG chaque jour, même lorsqu'ils sont asymptomatiques.

BPCO

Recommandations posologiques chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :

Deux inhalations deux fois par jour.

Groupes de patients particuliers :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients âgés. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de Beclométasone/Formotérol EG chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Par inhalation.

Afin de garantir une bonne administration du médicament, un médecin ou un autre professionnel de la santé doit montrer au patient comment utiliser correctement l'inhalateur. L'utilisation correcte de l'aérosol-doseur pressurisé est essentielle à la réussite du traitement. Il convient de conseiller au patient de lire attentivement la notice d'information du patient et de suivre les instructions d'utilisation qui y figurent.

Beclométasone/Formotérol EG est fourni avec un compteur de doses pour les conditionnements contenant 120 pulvérisations et avec un indicateur de doses pour les conditionnements de 180 pulvérisations, situés tous deux à l'arrière du dispositif et indiquant le nombre de doses restantes. Pour le conditionnement contenant 120 doses, chaque fois que le patient appuie sur le flacon pressurisé, une bouffée de médicament est libérée et le compteur recule d'une unité. Pour le conditionnement contenant 180 doses, chaque fois que le patient appuie sur le flacon pressurisé, le compteur recule d'une petite quantité et le nombre de bouffées restantes est affiché en intervalles de 20. Il faut expliquer aux patients l'importance de ne pas laisser tomber l'inhalateur, car cela pourrait entraîner un recul des doses sur le compteur.

Tester l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois ou s'il n'a pas été utilisé pendant 14 jours ou plus, le patient doit libérer une pulvérisation pour s'assurer que l'inhalateur fonctionne correctement.

Après avoir testé l'inhalateur pour la première fois, le compteur doit indiquer le chiffre 120 ou 180.

Dans la mesure du possible, les patients doivent inhaler dans leur inhalateur en position debout ou en position assise, le dos bien droit.

Utilisation de l'inhalateur :

Si l'inhalateur a été exposé à un froid intense, les patients doivent le réchauffer avec 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 l'embout buccal est propre et exempt de poussière, de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Les patients doivent expirer aussi lentement et profondément que possible.
3. Les patients doivent tenir le flacon pressurisé verticalement, le corps vers le haut, et placer leurs lèvres autour de l'embout buccal, sans le mordre.
4. En même temps, les patients doivent inspirer lentement et profondément par la bouche. Après avoir commencé à inspirer, ils doivent appuyer sur le haut de l'inhalateur pour libérer une bouffée.

5. Les patients doivent retenir leur souffle le plus longtemps possible et, enfin, retirer l'inhalateur de leur 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 une demi-minute et répéter les étapes 2 à 5.

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

Après utilisation, les patients doivent refermer l'inhalateur avec le capuchon protecteur et vérifier le compteur ou l'indicateur de doses.

Il faut conseiller aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses affiche le nombre 20. Ils doivent arrêter d'utiliser l'inhalateur lorsque le compteur affiche 0, car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas être suffisantes pour libérer une dose complète.

Si un nuage apparaît après l'inhalation, que ce soit au niveau de l'inhalateur ou des commissures de la bouche, la procédure doit être répétée à partir de l'étape 2.

Les patients qui n'ont pas beaucoup de force dans les mains pourraient avoir plus facile à tenir l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, les deux index doivent être placés sur la partie supérieure de l'inhalateur et les deux pouces sur la base de l'inhalateur.

Après l'inhalation, les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents (voir rubrique 4.4).

Nettoyage

Il faut conseiller aux patients de lire attentivement la notice d'information du patient pour prendre connaissance des instructions de nettoyage. 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 pressurisé du dispositif et ne doivent pas utiliser d'eau ou d'autres liquides pour nettoyer l'embout buccal.**

Les patients qui éprouvent des difficultés à synchroniser la pulvérisation de l'aérosol avec leur inspiration peuvent utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®. Ils doivent recevoir des conseils de leur médecin, pharmacien ou infirmier/ère sur l'utilisation et l'entretien appropriés de leur inhalateur et de leur chambre d'inhalation ; par ailleurs, leur technique sera vérifiée afin de garantir une administration optimale du médicament inhalé dans les poumons. Pour obtenir une administration optimale du médicament, les patients utiliseront AeroChamber Plus® en effectuant une inspiration lente, profonde continue à travers la chambre d'inhalation, sans laisser de temps s'écouler entre la pulvérisation et l'inhalation.

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

Beclométasone/Formotérol EG doit être utilisé avec prudence (incluant éventuellement une surveillance) chez les patients présentant des arythmies cardiaques, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et des tachyarythmies (battements cardiaques accélérés et/ou irréguliers), une sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, une cardiomyopathie obstructive

hypertrophique, une cardiopathie sévère, en particulier un infarctus aigu du myocarde, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive, des maladies vasculaires occlusives, notamment l'artériosclérose, l'hypertension artérielle et un anévrisme. La prudence est également de mise lors du traitement de patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QTc, qu'il soit congénital ou d'origine médicamenteuse (QTc > 0,44 seconde). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également de mise lorsque Beclométasone/Formotérol EG est utilisé par des patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être induite par un traitement par bêta₂-agoniste. Une prudence particulière est requise chez les patients souffrant d'asthme sévère car l'hypoxie peut potentialiser cet effet. L'hypokaliémie peut également être potentialisée par un traitement concomitant par 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, dans lequel un certain nombre de médicaments bronchodilatateurs « de secours » peuvent être utilisés. Il est recommandé de surveiller la kaliémie 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 Beclométasone/Formotérol EG n'est pas administré pendant au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies cardiaques.

Comme pour tous les médicaments inhalés contenant des corticostéroïdes, Beclométasone/Formotérol EG doit être administré avec prudence chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou latente, ainsi que d'infections fongiques et virales des voies respiratoires.

Il est recommandé de ne pas arrêter Beclométasone/Formotérol EG de façon brutale.

Si le patient juge son traitement inefficace, il doit consulter un médecin. Une augmentation de l'utilisation des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de l'affection sous-jacente et justifiera la réévaluation de la thérapeutique. Une détérioration soudaine ou 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 conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie par voie inhalée ou orale, ou une antibiothérapie si une infection est suspectée.

Le traitement par Beclométasone/Formotérol EG ne doit pas être instauré pendant une exacerbation, ni pendant une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Beclométasone/Formotérol EG. Il convient de demander aux patients de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes de l'asthme restent incontrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par Beclométasone/Formotérol EG.

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire, avec une augmentation de la respiration sifflante et de l'essoufflement immédiatement après l'administration. Ces symptômes doivent être traités immédiatement par un bronchodilatateur inhalé à action rapide. Le traitement par Beclométasone/Formotérol EG doit être interrompu immédiatement, le patient doit faire l'objet d'une évaluation et un traitement de remplacement sera instauré si nécessaire.

Beclométasone/Formotérol EG ne doit pas être utilisé comme traitement initial de l'asthme.

Pour le traitement des crises d'asthme aiguës, les patients doivent être informés qu'ils doivent disposer en permanence de leur bronchodilatateur à action rapide, soit Beclométasone/Formotérol EG (pour les patients utilisant Beclométasone/Formotérol EG comme traitement d'entretien et de secours), soit un bronchodilatateur à action rapide distinct (pour les patients utilisant Beclométasone/Formotérol EG comme traitement d'entretien uniquement).

Il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent prendre Beclométasone/Formotérol EG quotidiennement, conformément à la prescription, même lorsqu'ils sont asymptomatiques. Les inhalations de secours de Beclométasone/Formotérol EG doivent être prises en réponse aux symptômes de l'asthme mais ne sont pas destinées à une utilisation prophylactique régulière, par exemple avant l'exercice physique. Pour une telle utilisation, un bronchodilatateur à action rapide distinct doit être envisagé.

Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, on peut envisager de réduire progressivement la dose de Beclométasone/Formotérol EG. Il est important d'évaluer régulièrement les patients à mesure que la dose est réduite. La plus faible dose efficace de Beclométasone/Formotérol EG doit être utilisée (voir également la rubrique 4.2).

Les corticostéroïdes inhalés peuvent provoquer des effets systémiques, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées pendant de longues périodes. Ces effets sont nettement moins probables avec les corticostéroïdes inhalés qu'avec ceux administrés par voie orale. Les effets systémiques possibles incluent : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, inhibition surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, cataracte et glaucome, et plus rarement, différents troubles psychologiques ou comportementaux, y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Par conséquent, il est important d'une part d'évaluer le patient régulièrement, et d'autre part de réduire la dose du corticostéroïde inhalé jusqu'à la plus faible dose efficace permettant de maintenir un contrôle de l'asthme.

Les données pharmacocinétiques relatives à l'administration d'une dose unique (voir rubrique 5.2) ont démontré que, par rapport à l'utilisation du dispositif standard, l'utilisation du dipropionate de béclo-métasone/formotérol avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® n'augmente pas l'exposition systémique totale au formotérol et réduit l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclo-métasone, tandis qu'une augmentation est observée pour le dipropionate de béclo-métasone inchangé, qui atteint la circulation systémique à partir du poumon. Toutefois, comme l'exposition systémique totale au dipropionate de béclo-métasone et à son métabolite actif ne change pas, l'utilisation du dipropionate de béclo-métasone/formotérol avec la chambre d'inhalation mentionnée plus haut n'augmente pas le risque d'effets systémiques.

Le traitement prolongé des patients par de fortes doses de corticostéroïdes inhalés peut entraîner une inhibition surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Les enfants âgés de moins de 16 ans qui prennent ou inhalent des doses de dipropionate de béclo-métasone supérieures aux doses recommandées peuvent être particulièrement exposés. Les situations favorisant potentiellement l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques et peuvent comprendre une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, une altération de la

conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie systémique supplémentaire couvrant la durée de la période de stress ou de l'intervention programmée.

Il convient d'être prudent lorsque les patients sont basculés vers le traitement par Beclométasone/Formoterol EG, en particulier s'il y a des raisons de penser que la fonction surrénalienne est altérée sous l'effet d'un traitement stéroïdien systémique antérieur.

Les patients qui passent des corticostéroïdes oraux aux corticostéroïdes inhalés peuvent rester à risque de réserve surrénalienne altérée pendant une longue période. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc de tenir compte de ce risque d'insuffisance surrénalienne persistante dans les situations urgentes ou en cas d'interventions programmées, susceptibles de causer un stress, et une corticothérapie appropriée sera envisagée. Selon le degré de l'insuffisance surrénalienne, l'avis d'un spécialiste peut être nécessaire avant une intervention programmée.

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO

Une augmentation de l'incidence des pneumonies, y compris de pneumonie nécessitant une hospitalisation, a été observée chez les patients atteints de BPCO recevant des corticostéroïdes inhalés. Il existe certaines données probantes indiquant un risque accru de pneumonie lorsque la dose de stéroïdes augmente, mais cela n'a pas été démontré de façon concluante dans l'ensemble des études. Il n'existe pas de preuves cliniques démontrant de manière concluante l'existence de différences intra-classe parmi les corticostéroïdes inhalés en ce qui concerne l'importance du risque de pneumonie. Les médecins doivent rester vigilants quant à l'apparition éventuelle d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO, car les manifestations cliniques de ces infections se confondent avec les symptômes des exacerbations de la BPCO. Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO comprennent le tabagisme, l'âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) et une BPCO sévère.

Beclométasone/Formoterol EG 7 mg d'alcool (éthanol) par pulvérisation, c.-à-d. 0,20 mg/kg par dose de deux pulvérisations, ce qui équivaut à moins de 1 ml de vin ou de bière.

Cette faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura aucun effet perceptible.

Il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau ou encore de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite, afin de réduire au minimum le risque de candidose oropharyngée.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent être rapportés lors de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, il faut envisager de l'orienter vers un ophtalmologue afin d'en évaluer les causes possibles, qui peuvent inclure une cataracte, un glaucome ou des maladies rares telles qu'une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), lesquelles ont été rapportées après l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et topiques.

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

Interactions pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par les enzymes estérases.

Le béclométazone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut être exclu et il est donc conseillé de faire preuve de prudence et de mettre en place une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation de bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) doit être évitée chez les patients asthmatiques. Si des bêta-bloquants sont administrés pour des raisons impérieuses, l'effet du formotérol sera réduit, voire supprimé.

A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut potentiellement entraîner des effets additifs ; la prudence est donc de mise lorsque la théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques sont prescrits en même temps que le formotérol.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

En outre, 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 agents dotés de propriétés similaires comme le furazolidone et la procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Le risque d'arythmie est accru chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés.

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

Beclométasone/Formotérol EG contient une petite 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 de données ni de preuves concernant la sécurité du gaz propulseur norflurane (HFA-134a) pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'être humain. Cependant, les études évaluant 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 Beclométasone/Formotérol EG chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sur l'association de dipropionate de béclométazone et de formotérol ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »). En raison des actions tocolytiques des agents bêta₂-sympathomimétiques, il convient d'être particulièrement

prudent dans la période précédant l'accouchement. L'utilisation du formotérol ne doit pas être recommandée pendant la grossesse et en particulier en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, à moins qu'il n'y ait pas d'autre alternative établie (plus sûre).

Beclométasone/Formotérol EG ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation de Beclométasone/Formotérol EG pendant l'allaitement chez l'être humain.

Bien que l'on ne dispose pas de données issues d'expérimentations menées chez l'animal, on peut raisonnablement supposer que le dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne est sé­cré­té dans le lait ma­te­nel, à l'in­star d'autres cor­ti­co­sté­roï­des.

On ne sait pas si le formotérol est excrété dans le lait maternel humain, mais il a été détecté dans le lait d'animaux en lactation.

L'administration de Beclométasone/Formotérol EG à des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Beclométasone/Formotérol EG en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'être humain. Dans des études animales menées chez le rat, la présence de dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne à des doses élevées dans l'association thérapeutique a été associée à une réduction de la fertilité des femelles et à une toxicité pour l'embryon (voir rubrique 5.3).

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

Beclométasone/Formotérol EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Etant donné que Beclométasone/Formotérol EG contient du dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et du fumarate de formotérol dihydraté, on peut s'attendre à ce que le type et la sévérité des effets indésirables soient les mêmes que ceux associés à chacun des composants de l'association. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé à la suite de l'administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables qui ont été associés au dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et au formotérol administrés en association fixe (Beclométasone/Formotérol EG) et en monothérapie sont indiqués ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables fréquents et peu fréquents sont issus d'essais cliniques réalisés chez des patients asthmatiques et atteints de BPCO.

| Classe de systèmes d'organes | Effet indésirable | Fréquence |
|---|---|------------------------|
| Infections et infestations | Pharyngite, candidose buccale, pneumonie* | Fréquent |
| | Grippe, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite | Peu fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Granulocytopénie | Peu fréquent |
| | Thrombopénie | Très rare |
| Affections du système immunitaire | Dermatite allergique | Peu fréquent |
| | Réactions d'hypersensibilité, notamment érythème, œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx | Très rare |
| Affections endocriniennes | Inhibition surrénalienne | Très rare |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie, hyperglycémie | Peu fréquent |
| Affections psychiatriques | Agitation | Peu fréquent |
| | Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, modifications comportementales (principalement chez l'enfant) | Fréquence indéterminée |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Fréquent |
| | Tremblements, sensations vertigineuses | Peu fréquent |
| Affections oculaires | Glaucome, cataracte | Très rare |
| | Vision trouble (voir aussi rubrique 4.4) | Fréquence indéterminée |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Otosalpingite | Peu fréquent |

| | | |
|---|--|--------------|
| Affections cardiaques | Palpitations, allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme, modification de l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire* | Peu fréquent |
| | Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine | Rare |
| Affections vasculaires | Hyperémie, bouffées congestives | Peu fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dysphonie | Fréquent |
| | Toux, toux productive, irritation de la gorge, crise d'asthme | Peu fréquent |
| | Bronchospasme paradoxal | Rare |
| | Dyspnée, exacerbation de l'asthme | Très rare |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie | Peu fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit, rash cutané, hyperhidrose, urticaire | Peu fréquent |
| | Angio-œdème | Rare |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Spasmes musculaires, myalgie | Peu fréquent |
| | Retard de croissance chez les enfants et les adolescents | Très rare |
| Affections du rein 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 de la numération plaquettaire, augmentation des acides gras libres, augmentation de l'insuline dans le sang, augmentation des corps cétoniques dans le sang, diminution du cortisol sanguin* | Peu fréquent |
| | Augmentation de la pression artérielle, Baisse de la pression artérielle | Rare |
| | Diminution de la densité osseuse | Très rare |

* Un cas non grave de pneumonie a été rapporté par un patient traité par le dipropionate de béclométhasone/formotérol 100/6 dans le cadre d'un essai clinique pivot mené chez des patients atteints de BPCO. Les autres effets indésirables observés avec le dipropionate de béclométhasone/formotérol 100/6 dans les essais cliniques menés dans la BPCO étaient les suivants : réduction du taux de cortisol sanguin et fibrillation auriculaire.

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

Parmi les effets indésirables observés, les effets suivants étaient typiquement associés au formotérol : hypokaliémie, céphalées, tremblements, palpitations, toux, spasmes musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables typiquement associés à l'administration du dipropionate de béclométhasone étaient les suivants :

infections fongiques buccales, candidose buccale, dysphonie, irritation de la gorge.

La dysphonie et la candidose peuvent être soulagées en se gargarisant ou en se rinçant la bouche avec de l'eau, ou encore en se brossant les dents après avoir utilisé le produit. La candidose symptomatique peut être traitée par un traitement antifongique topique tout en poursuivant le traitement par Beclometasone/Formoterol EG.

Les corticostéroïdes inhalés (p. ex. le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, en particulier lorsqu'ils sont administrés à doses élevées sur de longues périodes. Ces effets peuvent inclure une inhibition surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une cataracte et un glaucome (voir également la rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité, incluant rashes cutanés, urticaire, prurit, érythème et 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 administré en monothérapie.

Une formulation expérimentale pédiatrique de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol à 50/6 microgrammes par pulvérisation, administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans sur une période de traitement de 12 semaines, a mis en évidence un profil de sécurité similaire à celui du formotérol et du dipropionate de béclométasone commercialisés et approuvés pour une administration en monothérapie.

Toutefois, la même formulation pédiatrique de Fostair 50/6 microgrammes administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans pendant 2 semaines n'a pas démontré de non-infériorité par rapport à l'association libre de formotérol et de dipropionate de béclométasone commercialisés en termes de taux de croissance du membre inférieur.

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.afmmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses inhalées de dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 allant jusqu'à douze pulvérisations cumulées (total : dipropionate de béclométasone 1 200 microgrammes, formotérol 72 microgrammes) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Les traitements cumulés n'ont pas eu d'effet anormal sur les signes vitaux et aucun effet indésirable grave ou sévère n'a été observé.

Des doses excessives de formotérol peuvent 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 de formotérol, un traitement de soutien et symptomatique est indiqué. Les patients présentant des cas graves doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêtabloquants cardio-sélectifs peut être envisagée, mais uniquement avec une extrême prudence car l'utilisation de bêtabloquants peut provoquer un bronchospasme. La kaliémie doit être surveillée.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométhasone supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'est pas nécessaire d'adopter des mesures d'urgence, car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours, comme le montrent les mesures du cortisol plasmatique. Chez ces patients, le traitement doit être poursuivi à une dose suffisante pour contrôler l'asthme.

Surdosage chronique en dipropionate de béclométhasone inhalé : risque d'inhibition surrénalienne (voir rubrique 4.4.). Une surveillance de la réserve surrénalienne peut s'avérer nécessaire. Le traitement doit être poursuivi à une dose suffisante pour contrôler l'asthme.

5. PROPRIETES 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

Beclometasone/Formoterol EG contient du dipropionate de béclométhasone et du formotérol. Ces deux substances actives possèdent des modes d'action différents. Comme pour les autres associations de corticostéroïdes inhalés et de bêta₂-agonistes, des effets additifs sont observés en termes de réduction des exacerbations de l'asthme.

Dipropionate de béclométhasone

Administré par inhalation aux doses recommandées, le dipropionate de béclométhasone exerce une action anti-inflammatoire glucocorticoïde dans les poumons, ce qui entraîne une réduction des symptômes et des exacerbations de l'asthme, avec moins d'effets indésirables que lorsque les corticostéroïdes sont administrés par voie systémique.

Formotérol

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

ASTHME

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

Lors d'essais cliniques menés chez des adultes, l'ajout du formotérol au dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire, et a réduit les exacerbations.

Dans une étude de 24 semaines, l'effet sur la fonction pulmonaire d'un médicament contenant de la béclométhasone et du formotérol 100/6 HFA était au moins égal à celui de l'association libre de dipropionate de béclométhasone et de formotérol, et dépassait celui du dipropionate de béclométhasone seul.

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

Dans une étude de 48 semaines, en groupes parallèles, incluant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité du dipropionate de béclométasone/formotérol, administré en traitement d'entretien (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours (jusqu'à un total de 8 bouffées par jour), a été comparée à celle du dipropionate de béclométasone/formotérol administré en traitement d'entretien (1 inhalation 2x/j) avec du salbutamol à la demande chez des patients adultes souffrant d'un asthme modéré à sévère non contrôlé. Les résultats ont montré que, utilisé en traitement d'entretien et de secours, le dipropionate de béclométasone/formotérol a significativement prolongé le délai avant la première exacerbation sévère (*) par rapport à l'association fixe dipropionate de béclométasone et formotérol utilisée en traitement d'entretien avec du salbutamol à la demande ($p < 0,001$ pour la population ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères de l'asthme par patient/année a été significativement réduit dans le groupe traitement d'entretien et de secours par rapport au groupe salbutamol : 0,1476 contre 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative : $p < 0,001$). Les patients du groupe traité par dipropionate de béclométasone et formotérol en traitement d'entretien et de secours ont obtenu une amélioration cliniquement significative du contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalations/jour de médicaments de secours et le pourcentage de patients utilisant des médicaments de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.

Remarque* : les exacerbations sévères ont été définies comme une détérioration de l'asthme entraînant une hospitalisation ou un traitement au service des urgences, ou nécessitant l'utilisation de stéroïdes systémiques pendant plus de 3 jours.

Dans une autre étude clinique, une dose unique de l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol 100/6 microgrammes a produit un effet bronchodilatateur rapide et un soulagement rapide des symptômes de dyspnée, similaires à ceux observés avec le salbutamol 200 microgrammes/dose chez des patients asthmatiques lorsque la provocation à la métacholine était utilisée pour induire une bronchoconstriction.

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines menée chez des adolescents asthmatiques, l'association dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 microgrammes ne s'est pas révélée supérieure à la monothérapie par dipropionate de béclométasone, que ce soit en termes de paramètres de la fonction pulmonaire (variable principale : variation par rapport à la valeur initiale du débit expiratoire de pointe [DEP] matinal avant la dose), de variables d'efficacité secondaires ou de mesures des résultats cliniques.

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

50/6 par rapport à l'association libre a été démontrée en termes de VEMS moyen évalué 12 heures après l'administration du matin, puisque la limite inférieure de confiance de l'IC à 95 % de la différence moyenne ajustée était de -0,047 l, supérieure à la limite de non-infériorité prévue de - 0,1 l.

La formulation pédiatrique de dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 microgrammes par pulvérisation administrée avec AeroChamber Plus chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans sur une période de traitement de 12 semaines n'a pas démontré de supériorité par rapport au dipropionate de béclométasone en monothérapie et n'a pas démontré de non-infériorité par rapport à l'association libre de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol, en termes de paramètres de la fonction pulmonaire (variable principale : modification du VEMS matinal avant la dose).

BPCO

Dans deux études de 48 semaines, les effets sur la fonction pulmonaire et le taux d'exacerbations (défini comme des cures de stéroïdes oraux et/ou des cures d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez les patients atteints de BPCO sévère ($30 \% < \text{VEMS} \% < 50 \%$), ont été évalués.

Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction pulmonaire (critère d'évaluation principal : modification du VEMS avant la dose) par rapport au formotérol après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre l'association fixe et le formotérol : 69 ml), ainsi qu'à chaque visite clinique pendant toute la période de traitement (48 semaines). L'étude a démontré que le nombre moyen d'exacerbations par patient/année (taux d'exacerbations, co-critère principal) était réduit de manière statistiquement significative avec l'association fixe, par rapport au traitement par formotérol (taux moyen ajusté 0,80 contre 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72, $p < 0,001$) sur une période de traitement de 48 semaines chez un total de 1 199 patients atteints d'une BPCO sévère. En outre, l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol a prolongé de manière statistiquement significative le délai avant la première exacerbation, par rapport au formotérol. La supériorité du médicament contenant du dipropionate de béclométasone et du formotérol, par rapport au formotérol seul, a également été confirmée en termes de taux d'exacerbations dans les sous-groupes de patients prenant ou non (environ 50 % dans chaque groupe de traitement) du bromure de tiotropium comme médicament concomitant.

L'autre étude pivot, qui était une étude randomisée à trois bras, avec groupes parallèles, menée auprès de 718 patients, a confirmé la supériorité de l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol par rapport au formotérol seul en termes de modification du VEMS avant la dose à la fin du traitement (48 semaines) et a démontré la non-infériorité de l'association fixe dipropionate de béclométasone et formotérol par rapport à l'association à dose fixe de budésonide/formotérol sur le même paramètre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique aux substances actives dipropionate de béclométasone et formotérol dans l'association fixe a été comparée à l'exposition aux composants individuels.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe dipropionate de béclométasone/formotérol (4 bouffées de 100/6 microgrammes) ou par une dose unique de dipropionate de béclométasone CFC (4 bouffées de 250 microgrammes) et

de formotérol HFA (4 bouffées de 6 microgrammes), l'aire sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale étaient respectivement inférieures de 35 % et 19 % avec l'association fixe qu'avec la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC. En revanche, le taux d'absorption était plus rapide (0,5 vs 2 h) avec l'association fixe (0,5 contre 2 h) par rapport à la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.

Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après l'administration de l'association fixe ou extemporanée, et l'exposition systémique était légèrement plus élevée après l'administration du dipropionate de béclométasone/formotérol qu'avec l'association extemporanée.

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

L'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® a augmenté la distribution dans les poumons du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, ainsi que du formotérol, de 41 % et 45 % respectivement, par rapport à l'utilisation du dispositif standard dans une étude menée chez des volontaires sains. L'exposition systémique totale était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométasone et augmentée pour le dipropionate de béclométasone inchangé.

Une étude sur le dépôt pulmonaire menée chez des patients atteints de BPCO stable, des volontaires sains et des patients asthmatiques a démontré qu'en moyenne 33 % de la dose nominale est déposée dans les poumons des patients atteints de BPCO, contre 34 % chez les sujets sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométasone et au formotérol étaient comparables dans les trois groupes au cours des 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométasone était plus élevée chez les patients atteints de BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.

Population pédiatrique

Le dipropionate de béclométasone et le formotérol n'étaient pas bioéquivalents à une association libre de dipropionate de béclométasone extrafin et de formotérol lorsqu'ils ont été administrés à des adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans dans le cadre d'une étude pharmacocinétique à dose unique (4 pulvérisations de 100/6 microgrammes). Ce résultat était indépendant de l'utilisation ou non d'une chambre d'inhalation (AeroChamber Plus®).

Si aucune chambre d'inhalation n'était utilisée, les données disponibles indiquent une concentration plasmatique maximale plus faible du composant corticostéroïde inhalé provenant du dipropionate de béclométasone/formotérol, par rapport à l'association libre (estimation ponctuelle des rapports des moyennes géométriques ajustées pour la C_{\max} du 17-monopropionate de béclométasone [B17MP] 84,38 %, IC à 90 % 70,22 ; 101,38).

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

L'exposition systémique totale au formotérol (ASC_{0-t}) était équivalente à celle de l'association libre, qu'une chambre d'inhalation ait été utilisée ou non. Pour le 17-monopropionate de béclométasone, l'équivalence n'a été démontrée que lorsque la chambre d'inhalation n'était pas utilisée, tandis que

l'IC à 90 % de l'ASC_{0-t} se situait légèrement en dehors de l'intervalle d'équivalence lorsque la chambre d'inhalation était utilisée (estimation ponctuelle des rapports des moyennes géométriques ajustées 89,63 %, IC 79,93 ; 100,50).

Le dipropionate de béclométasone et le formotérol utilisés sans chambre d'inhalation chez les adolescents ont produit une exposition systémique totale (ASC_{0-t}) au 17-monopropionate de béclométasone ou au formotérol équivalent plus faible que celle observée chez les adultes. En outre, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) pour les deux substances étaient plus faibles chez les adolescents que chez les adultes.

Dans une étude pharmacocinétique à dose unique, la formulation expérimentale pédiatrique de dipropionate de béclométasone et de formotérol 50/6 microgrammes par pulvérisation, administrée avec AeroChamber Plus[®], n'était pas bioéquivalente à une association libre de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrée à des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans. Les résultats de l'étude indiquent une ASC_{0-t} et une concentration plasmatique maximale du composant corticostéroïde inhalé du dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 plus faibles que celles de l'association libre (estimation ponctuelle des rapports 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}) était équivalente à celle de l'association libre, tandis que la C_{max} était légèrement inférieure pour le dipropionate de béclométasone/formotérol 50/6 par rapport à l'association libre (estimation ponctuelle des rapports des moyennes géométriques ajustées 92 %, IC à 90 % 78 ; 108).

Dipropionate de béclométasone

Le dipropionate de béclométasone est un promédicament ayant une faible affinité de liaison pour les récepteurs des glucocorticoïdes. Il est hydrolysé par des enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus puissante que celle du promédicament dipropionate de béclométasone.

Absorption, distribution et biotransformation

Le dipropionate de béclométasone inhalé est rapidement absorbé par les poumons ; avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de béclométasone, son métabolite actif, par les enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif résulte de l'absorption pulmonaire (36 %) et de l'absorption gastro-intestinale de la dose déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable. Cependant, du fait de la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone, seulement 41 % de la dose administrée est absorbée sous la forme du métabolite actif.

L'exposition systémique augmente de façon quasi linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée.

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

Après administration intraveineuse, l'élimination du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (respectivement 150 et 120 l/h), avec un faible volume de distribution à l'état d'équilibre du dipropionate de béclométasone (20 l) et un volume de distribution tissulaire plus important pour son métabolite actif (424 l).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevé.

Elimination

Le dipropionate de béclométhasone est excrété principalement par voie fécale et essentiellement sous forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométhasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale du dipropionate de béclométhasone est de 0,5 heure et celle du 17-monopropionate de béclométhasone est de 2,7 heures.

Populations particulières

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Néanmoins, dans la mesure où le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par les enzymes estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie pour donner naissance aux composés polaires (21-monopropionate de béclométhasone, 17-monopropionate de béclométhasone et béclométhasone), la pharmacocinétique et le profil de sécurité du dipropionate de béclométhasone ne devraient pas être modifiés en cas d'insuffisance hépatique.

Le dipropionate de béclométhasone ou ses métabolites n'ayant pas été retrouvés dans l'urine, aucune augmentation de l'exposition systémique n'est prévue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois au niveau des poumons et du tractus gastro-intestinal. La fraction d'une dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol doseur peut varier entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament inchangé sont atteintes dans un délai de 0,5 à 1 heure après l'administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques se situe entre 61 % et 64 %, dont environ 34 % liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas saturée dans l'intervalle des concentrations correspondant aux doses thérapeutiques. La demi-vie d'élimination mesurée après administration orale est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après inhalation de 12 à 96 microgrammes de fumarate de formotérol.

Biotransformation

Le formotérol est largement métabolisé, la voie de métabolisation principale étant la conjugaison directe au niveau du groupement hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique qui en résulte est inactif. La deuxième principale voie de métabolisation est 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. Le foie semble être le principal site de métabolisme. Le formotérol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les enzymes du CYP450 aux concentrations correspondant aux doses thérapeutiques.

Elimination

L'excrétion urinaire cumulative du formotérol après inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche a augmenté de façon linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 12 et 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose ont été excrétés sous forme de formotérol inchangé et total,

respectivement. Sur la base des concentrations plasmatiques mesurées après inhalation d'une dose unique de 120 µg par 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été établie à 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentaient respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans l'urine. La proportion relative des deux énantiomères est restée constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a eu aucun signe d'accumulation relative d'un énantiomère par rapport à l'autre après des administrations répétées.

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 les sujets sains ; par ailleurs, jusqu'à 8 % de la dose ont été retrouvés sous forme de glucuronide.

Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol est excrétée dans l'urine (principalement sous forme de métabolites) et le reste dans les fèces. 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 souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale ; toutefois, comme le formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, on peut s'attendre à une exposition accrue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études effectuées chez l'animal avec le dipropionate de béclométhasone et le formotérol, administrés en association ou séparément, consistait principalement en des effets associés à une activité pharmacologique exagérée. Ces effets sont liés à l'activité immunosuppressive du dipropionate de béclométhasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, qui se manifestent principalement chez les chiens. L'administration de l'association n'a entraîné ni augmentation de la toxicité ni apparition d'effets inattendus.

Des études de reproduction chez le rat ont montré des effets dose-dépendants. Le traitement combiné a été associé à une réduction de la fertilité des femelles et à une toxicité embryonnaire. Il est établi que des doses élevées de corticostéroïdes administrées à des animaux en gestation provoquent des anomalies du développement chez le fœtus, notamment des fentes palatines et des retards de croissance intra-utérins ; il est probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol soient dus au dipropionate de béclométhasone. Ces effets n'ont été observés qu'en cas d'exposition systémique élevée au métabolite actif 17-monopropionate de béclométhasone (soit 200 fois les taux plasmatiques attendus chez les patients). En outre, des études effectuées chez l'animal ont révélé une augmentation de la durée de la gestation et de la parturition, un effet attribuable aux effets tocolytiques connus des bêta₂-sympathomimétiques.

Ces effets avaient déjà été observés pour des taux plasmatiques de formotérol chez la mère inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par le dipropionate de béclométhasone et le formotérol.

Les études de génotoxicité réalisées avec l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol ne mettent pas en évidence de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association proposée. Cependant, les données animales rapportées pour les composants individuels ne suggèrent aucun risque potentiel de carcinogénicité chez l'être humain.

Les données non cliniques sur le gaz propulseur sans CFC norflurane (HFA-134a) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Norflurane (HFA-134a)

Ethanol anhydre

Acide chlorhydrique concentré

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conditionnement unique de 120 doses ou 180 doses :

Avant la délivrance au patient :

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

Après la délivrance au patient :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant 3 mois au maximum.

Conditionnement double ou triple contenant 120 ou 180 doses :

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

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

Mise en garde : Le flacon pressurisé contient du liquide sous pression. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer le flacon pressurisé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour inhalation est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium obturé par une valve doseuse et placé dans un dispositif en plastique en polypropylène blanc. Le dispositif comprend un compteur de doses (pour le conditionnement de 120 pulvérisations) ou un indicateur de doses (pour

le conditionnement de 180 pulvérisations), ainsi qu'un embout buccal et un capuchon protecteur en plastique rose.

Chaque emballage contient :

- 1 flacon pressurisé (délivrant 120 pulvérisations) ou
- 2 flacons pressurisés (délivrant 120 pulvérisations chacun) ou
- 3 flacons pressurisés (délivrant 120 pulvérisations chacun) ou

- 1 flacon pressurisé (délivrant 180 pulvérisations)
 - 3 flacons pressurisés (délivrant 180 pulvérisations chacun)
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Boîte contenant un seul dispositif avec 120 doses ou 180 doses

Pour les pharmacies :

Noter la date de délivrance au patient sur l'étiquette autocollante de l'emballage et coller l'étiquette sur l'inhalateur.
Veiller à ce qu'il y ait un intervalle d'au moins 3 mois entre la date de délivrance et la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Boîtes contenant deux ou trois dispositifs de 120 ou 180 doses

Noter la date de première utilisation sur l'étiquette autocollante de l'emballage et coller l'étiquette sur l'inhalateur. Les inhalateurs ne doivent pas être utilisés plus de 3 mois après la première utilisation et ne doivent jamais être utilisés après la date de péremption indiquée sur l'emballage 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

| | | |
|------------------|----------------|-----|
| EG | (Eurogenerics) | SA |
| Esplanade | Heysel | b22 |
| B-1020 Bruxelles | | |

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

BE664181

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Date de première autorisation : 17/04/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2025.