Pharmacie deSauternes

ANSM - Mis à jour le : 20/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUTIFORM 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propionate de fluticasone..... 125 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté..... 5 microgrammes

Pour 1 dose mesurée

Ceci équivaut à une dose délivrée (au travers de l'embout buccal) d'environ 115 microgrammes de propionate de fluticasone et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipients à effet notoire?: chaque dose contient 1mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FLUTIFORM est indiquée en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

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

ou

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

FLUTIFORM 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué chez les adultes, les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Il convient d'informer les patients des modalités de fonctionnement de l'inhalateur. Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de FLUTIFORM est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque le contrôle de l'asthme est maintenu avec la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul devra alors être envisagée. D'une façon générale, il convient de rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lors de la diminution de la posologie, les patients devront être régulièrement suivis.

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de FLUTIFORM chez les patients atteints de BPCO. FLUTIFORM ne doit pas être utilisé en traitement de la BPCO.

Le dosage de FLUTIFORM qui sera prescrit au patient doit correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage FLUTIFORM 50 microgrammes/5 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et corticoïdes ou corticoïdes seuls devront être prescrits individuellement.

FLUTIFORM est délivré par un inhalateur aérosol-doseur pressurisé (spray) muni d'un compteur de doses intégré. Chaque inhalateur délivre au moins 120 doses.

Posologie

Posologie recommandée chez les adultes, les adolescents âgés de 12 ans et plus :

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

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

Chez les adultes uniquement :

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

Enfants âgés de moins de 12 ans :

Il n'existe pas de données pour ce dosage de FLUTIFORM chez l'enfant.

L'expérience chez l'enfant âgé de moins de 12 ans est limitée au plus faible dosage de cette association à savoir FLUTIFORM 50 microgrammes/5 microgrammes par dose (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.3). FLUTIFORM suspension pour inhalation en flacon pressurisé, à ce dosage (125 microgrammes/5 microgrammes par dose), n'est pas recommandé pour l'utilisation chez

l'enfant âgé de moins de 12 ans. FLUTIFORM 125 microgrammes/5 microgrammes par dose ne doit pas être utilisé chez les jeunes enfants.

Populations spécifiques :

Sujets âgés : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux : aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de FLUTIFORM chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux (voir rubrique 5.2). Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux doivent être régulièrement suivis afin de rechercher la dose minimale efficace. Compte tenu de la voie de métabolisation essentiellement hépatique de la fluticasone et du formotérol, un risque d'augmentation de l'exposition systémique ne peut être exclu en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Information générale :

Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. FLUTIFORM n'est pas adapté au traitement de première intention de l'asthme léger. La dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Il conviendra d'informer les patients que, pour un effet optimal du traitement, FLUTIFORM doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le traitement par FLUTIFORM ne doit pas être associé à la prise d'autres ?2-agonistes de longue durée d'action. Pour soulager les symptômes aigus d'asthme qui peuvent survenir, il convient d'avoir recours à un traitement bronchodilatateur ?2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée.

Chez les patients traités par corticothérapie inhalée à doses moyennes à fortes et qui nécessitent l'initiation d'un traitement par l'association fixe d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur longue durée d'action le traitement sera initié à la dose de 2 inhalations 2 fois par jour de FLUTIFORM 125 microgrammes/5 microgrammes par dose.

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

Les modalités d'emploi et d'entretien du dispositif et éventuellement d'une chambre d'inhalation devront être explicitées au patient. Il conviendra également de vérifier la technique d'inhalation du patient afin d'assurer la déposition pulmonaire optimale du produit.

Lorsqu'une chambre d'inhalation est introduite pour l'administration du produit, la dose minimale efficace devra être réévaluée.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Pour une utilisation appropriée du dispositif d'inhalation par le patient, les modalités d'emploi du dispositif devront être explicitées au patient par un médecin ou un professionnel de santé. L'utilisation correcte du dispositif d'inhalation par le patient est un facteur déterminant dans l'efficacité du traitement. Il sera recommandé au patient de lire la notice d'information de l'utilisateur et de se conformer aux instructions d'utilisation et aux pictogrammes figurant dans la notice.

Le dispositif d'inhalation possède un compteur de doses intégré qui décompte le nombre de déclenchements (bouffées) restants. Ce compteur comporte également un code couleur. D'abord vert, il devient jaune lorsqu'il reste moins de 50 déclenchements (bouffées) puis devient

rouge lorsqu'il reste moins de 30 déclenchements (bouffées). Le compteur décompte de 120 à 60 par intervalles de 10, et de 60 à 0 par intervalles de 5. Le patient doit être informé que lorsque l'indicateur de doses approche de zéro, il doit prendre les dispositions auprès de son médecin pour prévoir le renouvellement de la prescription. L'inhalateur ne doit plus être utilisé dès que l'indicateur de doses indique "0".

Amorçage de l'inhalateur

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

- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et bien agiter l'inhalateur.
- Déclencher l'inhalateur en libérant quelques bouffées dans l'air ambiant en le gardant éloigné du visage. Renouveler ce déclenchement à 4 reprises.
- L'inhalateur doit toujours être secoué immédiatement avant utilisation.

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

Utilisation de l'inhalateur :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de saleté.

2. Le dispositif d'inhalation doit être agité immédiatement avant chaque utilisation pour s'assurer du mélange homogène du contenu du dispositif d'inhalation.

3. Expirer à fond et aussi lentement et profondément que possible.

4. Tenir la cartouche verticalement orientée vers le haut et serrer les lèvres autour de l'embout buccal. Tenir l'inhalateur verticalement avec le(s) pouce(s) sur la base de l'embout buccal et le(s) index(s) sur le dessus de l'inhalateur. Ne pas mordre l'embout buccal.

5. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Après avoir commencé à inspirer, appuyer sur le haut de l'inhalateur pour libérer une bouffée par une pression et continuer à inspirer régulièrement et profondément (idéalement pendant environ 2-3 secondes pour les enfants et 4-5 secondes pour les adultes).

6. Tout en retenant sa respiration, retirer l'inhalateur de la bouche. Puis, continuer à retenir sa respiration aussi longtemps que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur.

7. Pour le deuxième déclenchement (bouffée), garder l'inhalateur en position verticale puis répéter les étapes 2 à 6.

8. Après utilisation, replacer le capuchon protecteur de l'embout buccal.

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

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

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

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

Nettoyage :

Se conformer aux instructions figurant dans la notice d'information de l'utilisateur patient pour le nettoyage du dispositif :
L'inhalateur doit être nettoyé une fois par semaine.

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

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.
FLUTIFORM n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée aigüe. Dans ces situations, le patient doit avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient doit donc être informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.
L'utilisation de FLUTIFORM en prévention de l'asthme d'effort n'a pas été étudiée. Dans cette indication, un autre médicament contenant un bronchodilatateur à action rapide doit être utilisé.
Il conviendra de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par FLUTIFORM selon la prescription médicale, même si les symptômes se sont améliorés.
Le traitement par FLUTIFORM ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.
Des évènements indésirables graves liés à l'asthme et aux exacerbations peuvent survenir lors du traitement par FLUTIFORM. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par FLUTIFORM, ils doivent continuer leur traitement mais prendre conseil auprès de leur médecin.
FLUTIFORM ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement anti-asthmatique.
Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour traiter les symptômes, une diminution ou une perte de l'efficacité des bronchodilatateurs de courte durée d'action ou la persistance de symptômes d'asthme sont le reflet d'une détérioration du contrôle de l'asthme qui peut nécessiter une modification du traitement. Le patient doit être informé qu'il doit dans ces cas consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes de l'asthme doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et par conséquent nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. De même, si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite d'un traitement par FLUTIFORM, une consultation médicale est nécessaire et la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être envisagée.

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

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

Une exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être due à une infection bactérienne aiguë des voies respiratoires pouvant nécessiter la mise en route d'une antibiothérapie adaptée, l'augmentation de la corticothérapie inhalée ou éventuellement une courte cure de corticoïdes par voie orale. Un bronchodilatateur inhalé d'action rapide doit être utilisé en cas de survenue de crise d'asthme. Comme avec tous les médicaments contenant des corticoïdes inhalés, FLUTIFORM doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire, de tuberculose quiescente ou chez les patients atteints d'infections fongiques, virales ou autres infections des voies respiratoires. La survenue d'une infection au cours d'un traitement par FLUTIFORM doit être traitée de façon adaptée.

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

De fortes doses de $?_2$-agonistes sont susceptibles d'entrainer une hypokaliémie sévère. L'administration concomitante de $?_2$-agonistes avec des médicaments qui peuvent induire une hypokaliémie ou potentialiser un effet hypokaliémiant, par exemple les dérivés des xanthines, les corticoïdes et les diurétiques, peut induire une augmentation de l'effet hypokaliémiant du $?_2$-agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs « à la demande », en cas d'asthme sévère aigu dont les risques associés peuvent être augmentés par l'hypoxie et dans d'autres situations cliniques au cours desquelles le risque d'hypokaliémie est augmenté. Il est recommandé dans ces cas de surveiller la kaliémie.

Une précaution particulière est requise lors du traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, le formotérol pouvant induire par lui-même un allongement de l'intervalle QTc.

Chez les patients diabétiques, comme avec tous les médicaments $?_2$-agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par FLUTIFORM, notamment chez les patients susceptibles de présenter une fonction surrénalienne altérée.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique ou la survenue d'une dyspnée immédiatement après l'administration du médicament témoignant d'un bronchospasme paradoxal doit être immédiatement traité par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide et conduire à l'arrêt du traitement par FLUTIFORM. Le traitement devra être réévalué pour envisager le cas échéant une thérapeutique alternative.

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

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de survenue de ces effets reste cependant moins important qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). La posologie minimale efficace devra être prescrite.

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Les enfants et adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ? 1000 microgrammes/jour) peuvent être particulièrement à risque. De très rares cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne aiguë ont également été décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et moins de 1000 microgrammes. Les situations qui pourraient déclencher des insuffisances surrénaliennes aiguës incluent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou une réduction trop rapide de la dose de corticoïdes. Le tableau clinique est généralement non spécifique pouvant inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalée, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

L'administration du traitement inhalé par propionate de fluticasone devrait réduire le besoin en corticoïdes oraux, mais elle ne prévient pas du risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale, qui peut persister pendant un temps assez long. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis notamment avant une intervention. Dans les situations à risque de survenue d'insuffisances surrénaliennes, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être surveillé régulièrement.

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

Le patient doit être informé que cette association fixe est destinée au traitement de fond continu et que, pour un effet optimal, il doit donc être utilisé régulièrement même lorsque les symptômes d'asthme ont diminué.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation peut augmenter la déposition pulmonaire des principes actifs et ainsi l'absorption systémique et le risque de survenue d'effets indésirables systémiques.

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

FLUTIFORM contient une très petite quantité d'éthanol (environ 1,00 mg par inhalation), mais cette quantité d'éthanol est négligeable et n'entraine pas de risque.

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

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but, si possible, de réduire la dose de corticoïdes inhalés à la dose minimale à laquelle un contrôle efficace de l'asthme est maintenu. L'avis spécialisé d'un pneumo-pédiatre peut être requis.

Les effets systémiques possibles rapportés pour les composants individuels de FLUTIFORM comprennent le syndrome de Cushing, les symptômes cushingoïdes, la suppression surrénalienne et le retard de croissance chez les enfants et les adolescents.

Les enfants peuvent également souffrir d'anxiété, de troubles du sommeil et de changements comportementaux, notamment d'hyperactivité et irritabilité (voir rubrique 4.8)

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec FLUTIFORM.

FLUTIFORM contient du cromoglycate de sodium en tant qu'excipient à une concentration très faible. La présence de cet excipient ne doit pas avoir pour effet de se substituer à un éventuel traitement en cours par le cromoglycate de sodium.

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

Des modifications de l'ECG et/ou une hypokaliémie résultant de l'administration de diurétiques autres que les diurétiques épargneurs de potassium (tels que les diurétiques de l'anse ou thiazidiques) peuvent être augmentées de façon significative par l'administration concomitante de ?-agonistes, en particulier à doses élevées. Les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas établies néanmoins, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'un ?-agoniste avec des diurétiques autres que les diurétiques épargneurs de potassium. Les effets hypokaliémiants des xanthines et des glucocorticoïdes peuvent également s'ajouter à un éventuel effet hypokaliémiant résultant de l'administration d'un ?-agoniste.

De plus, L-Dopa, L-thyroxine, ocytocine et alcool peuvent interférer sur la tolérance cardiaque des ?2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris les agents ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peuvent accentuer le risque d'hypertension artérielle systémique.

L'administration concomitante chez les patients sous anesthésie induite par les hydrocarbures halogénés augmente de façon importante le risque d'arythmie cardiaque.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments ?-adrénergiques peut potentialiser les effets béta2 mimétiques.

L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients qui sont traités par des digitaliques.

Comme avec les autres ?2-agonistes, la prudence est requise en cas d'administration de fumarate de formotérol chez les patients traités par antidépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant les deux semaines suivant immédiatement leur arrêt. Il en est de même pour les patients recevant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, tels que antipsychotiques (dont les phénothiazines), quinidine, disopyramide, procaïnamide et antihistaminiques. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés quelle que soit la voie d'administration, ils doivent être utilisés avec prudence car ils sont susceptibles de potentialiser les effets pharmacologiques sympathomimétiques du formotérol.

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs ?-adrénergiques (?-bloquants) et de fumarate de formotérol peut inhiber l'effet pharmacodynamique de chacune des substances actives. L'administration de ?-bloquants peut également être à l'origine d'un bronchospasme sévère chez les patients asthmatiques. Par conséquent, les ?-bloquants y compris sous forme de collyre (traitement du glaucome), doivent être évités chez les patients asthmatiques. Dans les cas où l'administration de béta-bloquants est indispensable et sans alternative, les béta-bloquants cardio-sélectifs peuvent être envisagés avec prudence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il y a peu de données sur l'utilisation du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol administrés seuls, séparément ou dans l'association fixe FLUTIFORM chez les femmes enceintes. Les études conduites chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de FLUTIFORM n'est pas recommandée pendant la grossesse, et ne devrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel chez le f?tus. Dans ce cas, la posologie minimale efficace nécessaire pour maintenir un contrôle de l'asthme devra être utilisée.

En raison de l'effet des ?-agonistes sur la contractilité utérine, l'utilisation de FLUTIFORM pendant le travail devrait être limitée aux patientes chez qui les avantages l'emportent sur les risques.

Allaitement

Le passage du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol dans le lait maternel ne sont pas connus. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, il conviendra de prendre en considération d'une part le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et d'autre part le bénéfice du traitement chez la mère pour décider de l'interruption de l'allaitement ou l'arrêt/l'abstention du traitement par FLUTIFORM.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets de FLUTIFORM sur la fécondité. Au cours des études menées chez l'animal aucun effet n'a été observé sur la fécondité après administration de chacune des substances actives aux doses utilisées en thérapeutique clinique (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables associés à FLUTIFORM lors du développement clinique sont indiqués dans le tableau ci-dessous, listés par classes d'organes. La définition des catégories de fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 et < 1/100), rare (? 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (? 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe d'organes	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	Candidose buccale Mycose orale Sinusite	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Rare
Troubles psychiatriques	Troubles du sommeil y compris l'insomnie	Peu fréquent
	Rêves anormaux Agitation	Rare
	Hyperactivité psychomotrice, anxiété, dépression, agressivité, modifications de comportement (principalement chez les enfants)	Indéterminée
Troubles du système nerveux	Céphalées Tremblements Etourdissements	Peu fréquent
	Dysgueusie	Rare
Affections oculaires	Vision trouble	Indéterminée
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Rare
Troubles cardiaques	Palpitations Extrasystoles ventriculaires	Peu fréquent
	Angor Tachycardie	Rare
Troubles vasculaires	Hypertension	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Exacerbation d'asthme Dysphonie Irritation de la gorge	Peu fréquent

Classe d'organes	Effets indésirables	Fréquence
	Dyspnée Toux	Rare
Troubles gastrointestinaux	Sècheresse de la bouche	Peu fréquent
	Diarrhée Dyspepsie	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent
	Prurit	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Crampes musculaires	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	?dème périphérique Asthénie	Rare

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation du sifflement bronchique et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation du médicament. Un bronchodilatateur inhalé à action rapide sera utilisé pour traiter le bronchospasme. Le traitement par FLUTIFORM doit être arrêté immédiatement, la conduite thérapeutique sera réévaluée et une alternative thérapeutique sera envisagée le cas échéant.

Compte tenu de la présence de 2 principes actifs, les effets indésirables attendus avec l'association fixe regroupent les effets observés avec chacun des principes actifs. Les effets indésirables suivants sont généralement associés avec le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol mais n'ont pas forcément été rapportés dans les études cliniques conduites avec FLUTIFORM :

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

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

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par les médicaments contenant du cromoglycate de sodium en tant que substance active. FLUTIFORM ne contient qu'une faible concentration de cromoglycate de sodium présent en tant qu'excipient, néanmoins, la relation dose-effet du cromoglycate de sodium dans la survenue de réactions d'hypersensibilité n'est pas établie.

Les cas, peu fréquents, de réactions allergiques d'hypersensibilité au traitement par FLUTIFORM doivent être traités selon le traitement standard des réactions allergiques d'hypersensibilité pouvant inclure les antihistaminiques. Le traitement par FLUTIFORM doit être immédiatement interrompu et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager une alternative thérapeutique le cas échéant.

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

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles signalés pour les composants individuels de FLUTIFORM comprennent le syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, la suppression surrénalienne et le retard de croissance chez les enfants et les adolescents. Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des changements comportementaux, notamment d'hyperactivité et irritabilité.

Les études menées avec FLUTIFORM ont démontré un profil de sécurité et de tolérance similaire à celui d'une monothérapie par fluticasone chez les enfants âgés de 5 à 12 ans et de fluticasone / salmétérol chez les enfants âgés de 4 à 12 ans. Le traitement à long terme avec FLUTIFORM pendant 24 semaines chez 208 enfants n'a montré aucune indication de retard de croissance ou de suppression surrénalienne. Une autre étude pharmacodynamique réalisée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans a montré un taux de croissance du membre inférieur identique à celui mesuré après traitement avec FLUTIFORM par rapport à la monothérapie par fluticasone pendant 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données issues des essais cliniques relatives au surdosage avec FLUTIFORM, cependant, les données disponibles concernant les surdosages avec chacun des principes actifs pris individuellement sont présentées ci-après :

Fumarate de formotérol :

Un surdosage avec le formotérol entraînerait probablement une exagération des effets qui sont spécifiques des $?_2$-agonistes, dans ce cas les effets indésirables suivants peuvent survenir : angine de poitrine, hypertension ou hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie, intervalle QTc prolongé, maux de tête, tremblements, nervosité, crampes musculaires, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaise, convulsions, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, nausées et vomissements.

Le traitement du surdosage de formotérol consiste en l'arrêt de l'administration de formotérol, la mise en route d'un traitement symptomatique adapté et la surveillance des fonctions vitales. Les antidotes de choix sont les béta bloquants cardio-sélectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasmes.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir le bénéfice d'une éventuelle dialyse en cas de surdosage en formotérol. La surveillance cardiaque est recommandée.

Si le traitement par FLUTIFORM doit être suspendu en raison d'un surdosage en ?-agoniste, le traitement par corticoïde inhalé devra lui, être maintenu en utilisant un médicament de remplacement. La kaliémie doit être surveillée car une hypokaliémie peut se produire. Une supplémentation en potassium doit être envisagée.

Propionate de fluticasone :

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

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

À la suite de l'utilisation chronique de fortes doses, un certain niveau d'atrophie du cortex surrénalien et d'inhibition de l'axe HHS peuvent se produire. Un suivi de la réserve surrénalienne peut être nécessaire. Les effets systémiques possibles incluent syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome (voir rubrique 4.4).

Un éventuel surdosage chronique peut nécessiter le recours à l'administration de corticoïdes par voie orale ou systémique en situation de stress. Tous les patients considérés comme ayant un surdosage chronique doivent être traités comme s'ils étaient dépendants aux stéroïdes par une corticothérapie systémique à dose d'entretien appropriée. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée pour le contrôle des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques en association avec des corticostéroïdes ou autres médicaments à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK11

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

FLUTIFORM contient du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol. Les mécanismes d'action sont décrits ci-dessous pour chacun des composants. Ces principes actifs représentent deux classes de médicaments (un corticoïde de synthèse et un agoniste $?_2$-adrénergique sélectif de longue durée d'action) et comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste $?_2$-adrénergique sélectif de longue durée d'action, les effets additifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Propionate de fluticasone

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

Fumarate de formotérol

Le fumarate de formotérol est un agoniste $?_2$-adrénergique sélectif de longue durée d'action. Administré par voie inhalée, il agit localement dans le poumon en exerçant un effet bronchodilatateur. L'effet bronchodilatateur est rapidement observé entre 1 et 3 minutes après l'inhalation, et persiste au moins 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

FLUTIFORM

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

Dans un essai clinique de 8 semaines, l'effet de FLUTIFORM sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol administrés séparément par voie inhalée. Les données comparatives à long terme avec FLUTIFORM par rapport au propionate de fluticasone et au fumarate de formotérol ne sont pas disponibles. Il n'a pas été observé de diminution de l'activité de FLUTIFORM dans les essais dont la durée se poursuivait jusqu'à 12 mois et qui incluaient des patients adultes et adolescents.

Un effet dose réponse était observé sur les critères de jugements basés sur les symptômes avec la probabilité d'un effet plus important entre la dose faible et la dose élevée chez les patients présentant la plus grande sévérité d'asthme.

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines menée en double aveugle, 512 enfants âgées de 5 à 11 ans ont été randomisés dans les groupes FLUTIFORM (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour), fluticasone / salmeterol ou fluticasone en monothérapie.

FLUTIFORM (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) était supérieur au fluticasone en monothérapie et non inférieur à l'association fluticasone / salmétérol en ce qui concerne l'évolution du VEMS avant la dose au VEMS après la dose sur les 12 semaines et l'AUC du VEMS à 4 heures à la 12ème semaine. FLUTIFORM (2 inhalations de 50/5 microgrammes deux fois par jour) n'était pas supérieure à la monothérapie par fluticasone en ce qui concerne l'évolution du VEMS avant la dose au cours du traitement de 12 semaines mais était non inférieur à l'association fluticasone / salmétérol sur ce critère d'évaluation.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Propionate de fluticasone :

Absorption

Après administration par voie inhalée, l'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait principalement au niveau pulmonaire avec une linéarité en fonction de la dose entre 500 et 2 000 microgrammes. L'absorption est rapide au début puis prolongée.

Les études publiées utilisant le produit radiomarqué ou non par voie orale montrent une biodisponibilité orale absolue systémique du propionate de fluticasone négligeable (<1%), liée à l'association d'une absorption incomplète au niveau du tractus gastro-intestinal et d'un effet de premier passage hépatique important.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, le propionate de fluticasone est largement distribué à l'ensemble du corps. La phase initiale de distribution du propionate de fluticasone est rapide et compatible avec sa liposolubilité élevée et sa fixation tissulaire. Le volume de distribution est en moyenne de 4,2 l/kg. La fixation du propionate de fluticasone aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 91%. La fixation du propionate de fluticasone aux érythrocytes est faible et réversible. Le propionate de fluticasone ne se lie pas de façon significative à la transcortine humaine.

Biotransformation

La clairance totale du propionate de fluticasone est élevée (en moyenne, 1,093 ml/min), la clairance rénale représente moins de 0,02% de la clairance totale, ce qui indique l'importante clairance hépatique. Le seul métabolite circulant détecté chez l'homme est l'acide 17?-carboxylique, dérivé du propionate de fluticasone, qui est formé par la voie de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4). In-vitro ce métabolite a une affinité moindre (environ 1/2000) pour le récepteur au glucocorticoïde pulmonaire humain par rapport à la forme inchangée. Les autres métabolites détectés in-vitro en utilisant des cultures de cellules d'hépatome humain n'ont pas été détectés chez l'homme.

Élimination

87 - 100% d'une dose orale est excrétée dans les selles, jusqu'à 75% sous forme inchangée. Il existe aussi un métabolite principal inactif.

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

Fumarate de formotérol :

Les données sur la pharmacocinétique plasmatique du formotérol ont été collectées chez des volontaires sains après inhalation de doses supérieures aux doses thérapeutiques préconisées et chez des patients atteints de BPCO après inhalation de doses thérapeutiques.

Absorption

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

étaient de 8,0 pg/ml et de 17,3 pg/ml, respectivement 2 heures et 6 heures après l'inhalation.

Après inhalation à partir de dispositif de poudre sèche (12 - 96 microgrammes) ou de formulation en aérosol (12 ? 96 microgrammes), les études sur l'excrétion urinaire cumulative de formotérol et/ou de ses (RR) et (SS)-énantiomères ont montré que l'absorption augmente de façon linéaire en fonction de la dose administrée.

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

Distribution

La liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64% (34% principalement à l'albumine).

Il n'a pas été observé de saturation des sites de liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Les concentrations de formotérol utilisées pour évaluer la liaison aux protéines plasmatiques étaient plus élevées que celles obtenues dans le plasma après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes.

Biotransformation

Le formotérol est éliminé principalement par métabolisation, la glucuronidation directe étant la principale voie de métabolisation, avec une O-déméthylation suivie par une autre voie de glucuronidation. Des voies mineures impliquent une conjugaison en sulfate de formotérol et une déformylation suivie d'une conjugaison en sulfate. De multiples isozymes catalysent la glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15) et la O-déméthylation (CYP 2D6, 2C19, 2C9 et 2A6) du formotérol. Par conséquent, le risque potentiel d'interactions médicamenteuses est faible. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les isoenzymes du cytochrome P450. La cinétique du formotérol est identique après administrations unique et après administration répétée ce qui indique l'absence d'auto-induction ou d'inhibition du métabolisme.

Élimination

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

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

Après administration par voie inhalée, le profil pharmacocinétique plasmatique du formotérol et le taux d'excrétion urinaire chez des volontaires sains indiquent une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale des énantiomères-(R,R) et (S,S) étant respectivement de 13,9 et 12,3 heures. Le pic d'excrétion est observé rapidement en moins de 1,5 heure.

Près de 6,4 à 8% de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de formotérol inchangé, avec respectivement 40% sous formes d'énantiomères-(R,R) et 60% sous formes d'énantiomères-(S,S).

FLUTIFORM - (association fixe de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol)

Plusieurs études ont mesuré les paramètres pharmacocinétiques du fumarate de formotérol et du propionate de fluticasone avec l'administration de FLUTIFORM comparativement à chacun des composants administrés séparément ou de façon concomitante.

La variabilité des mesures observées est importante mais toutes les études montrent une tendance vers une plus faible exposition systémique de fluticasone et formotérol avec l'association fixe comparativement à chacun des composants administrés individuellement.

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

Absorption

FLUTIFORM - propionate de fluticasone

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

Dans les études en doses répétées chez des volontaires sains, des administrations de FLUTIFORM 100 microgrammes/10 microgrammes, 250 microgrammes/10 microgrammes et 500 microgrammes/20 microgrammes ont résulté en des concentrations plasmatiques maximales de fluticasone de respectivement : 21,4 pg/ml; entre 25,9 à 34,2 pg/ml ; et 178 pg/ml. Les données pour les doses de 100 microgrammes/10 microgrammes et 250 microgrammes/10 microgrammes ont été obtenues en utilisant un dispositif sans chambre d'inhalation et les données pour la dose de 500 microgrammes/20 microgrammes ont été obtenues en utilisant un dispositif avec chambre d'inhalation. L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus® augmente la biodisponibilité systémique moyenne (correspondant à l'absorption au niveau pulmonaire) de la fluticasone de 35% chez des volontaires sains par rapport à l'administration de FLUTIFORM via un aérosol doseur sans chambre d'inhalation.

FLUTIFORM - fumarate de formotérol

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

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

utilisée, compensée par l'augmentation correspondante attendue de l'absorption pulmonaire.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

Propionate de fluticasone

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

Fumarate de formotérol

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

Les tests réalisés in vitro et in vivo avec le fumarate de formotérol et avec le propionate de fluticasone n'ont pas mis en évidence d'effets génotoxiques aux doses standards. Il n'a pas été conduit d'études de cancérogénèse avec l'association. Aucun potentiel carcinogène n'a été identifié pour le propionate de fluticasone. Une légère augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes au niveau des organes de reproduction a été observée chez les souris et rats femelles après administration de formotérol. Cet effet est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une longue exposition à des doses élevées de ?2-agonistes et ne suggère pas de risque de cancérogène chez l'homme.

Les études précliniques avec HFA 227 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme selon des études à doses répétées de toxicité, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la fonction de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cromoglicate de sodium
Ethanol anhydre
Apaflurane HFA 227

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans
Durée de conservation en condition d'utilisation : 3 mois après ouverture du sachet en aluminium.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur, ni congeler.
Si l'inhalateur est exposé à des conditions de gel, le patient doit être informé qu'il faut réchauffer l'inhalateur à température ambiante pendant 30 minutes avant de ré-amorcer l'inhaleur (voir rubrique 4.2).
La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer, casser ou brûler, même si elle semble vide.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

120 doses par inhalateur.
L'actionneur est blanc avec un indicateur de doses intégré gris et un capuchon gris clair protecteur de l'embout buccal. La suspension est contenue dans une cartouche sous pression en aluminium sertie d'une valve doseuse standard. Cette cartouche est insérée dans un actionneur presser-et-respirer muni d'un capuchon protecteur de l'embout buccal (tous les deux en polypropylène) et d'un indicateur de doses intégré qui indique le nombre d'actionnements de doses (bouffées) restantes. Chaque conteneur fournit 120 doses. L'ensemble de l'inhalateur est contenu dans un sachet en aluminium laminé et est emballé dans une boîte en carton.
Présentations :
Boîte de 1 inhalateur (120 doses).
3 boîtes de 1 inhalateur (120 doses).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Pour des instructions détaillées sur l'utilisation du médicament, se reporter à la rubrique 4.2.

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

MUNDIPHARMA
13 rue Camille Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux

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

- 266 488-5 ou 34009 266 488 5 5 : 120 doses en cartouche pressurisée (aluminium) contenue dans un inhalateur

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I