

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BECLOSPIN 800 microgrammes/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de béclométasone anhydre 800
microgrammes

Pour 2 ml de suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation par nébuliseur.

Suspension blanchâtre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

BECLOSPIN est indiqué :

- en traitement continu de l'asthme chez l'adulte et l'enfant, lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés;
- en traitement des enfants âgés de 5 ans ou moins, ayant des épisodes récurrents de sibilances (voir rubriques 4.2 et 4.4 population pédiatrique).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale de dipropionate de béclométasone en nébulisation sera déterminée en fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes.

Les doses initiales recommandées sont :

- adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 800 à 1600 microgrammes deux fois par jour soit 1 à 2 récipients unidoses à nébuliser 2 fois par jour (correspondant à une dose journalière totale : de 1600 à 3200 microgrammes)
- enfants (jusqu'à 11 ans) : 400 à 800 microgrammes deux fois par jour soit 1/2 à 1 récipients unidoses à nébuliser 2 fois par jour (correspondant à une dose journalière totale : 800 à 1600 microgrammes)

Dans la majorité des cas, les doses quotidiennes de 3200 microgrammes chez l'adulte et l'adolescent, et de 1600 microgrammes chez l'enfant jusqu'à l'âge de 11 ans, ne doivent pas être dépassées.

Dès l'amélioration du contrôle de l'asthme ou la disparition des sibilants, il convient de réduire la dose journalière jusqu'à la dose minimale efficace et d'envisager l'administration en une seule prise par jour.

BECLOSPIN doit être administré quotidiennement et de façon régulière ; la durée du traitement sera fonction des symptômes.

Chez les enfants présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques, le traitement par BECLOSPIN devra être arrêté si aucun bénéfice clinique n'est observé dans les 2-3 mois. Sauf si le diagnostic d'asthme est confirmé, le traitement par BECLOSPIN ne doit pas être maintenu plus de 3 mois pour éviter une exposition prolongée injustifiée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

BECLOSPIN ne doit pas être injecté, ni administré par voie orale.

BECLOSPIN doit être administré à l'aide d'un embout buccal ou d'un masque facial adapté relié à un nébuliseur à air comprimé (ou pneumatique) associé à un compresseur.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent suivre attentivement les instructions du fabricant pour l'utilisation de l'appareil de nébulisation. Une mauvaise utilisation de l'appareil de nébulisation peut conduire à l'administration inadaptée du traitement.

L'utilisation de nébuliseurs ultrasoniques n'est pas recommandée car ils ne sont pas adaptés pour l'administration de BECLOSPIN.

Instructions concernant la préparation et la dilution du médicament : voir la rubrique 6.6.

Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque séance de nébulisation afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de l'asthme s'effectue par paliers successifs en fonction de la réponse clinique et des résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires.

BECLOSPIN n'est pas destiné à soulager les symptômes aigus d'asthme. Dans ces situations, il faut avoir recours à un bêta-2 agoniste inhalé de courte durée d'action que chaque patient doit avoir à sa disposition en permanence en tant que traitement de secours.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs pour soulager les symptômes, en particulier de bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action, est le signe d'une détérioration du contrôle de l'asthme. Si le patient ressent une diminution de l'effet de son traitement de secours ou s'il a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude, un avis médical est requis. La conduite thérapeutique doit être réévaluée et une augmentation du traitement anti-inflammatoire (augmentation de la dose de corticoïdes inhalés ou corticoïdes oraux en cure courte) doit être envisagée.

Les exacerbations sévères d'asthme relèvent du traitement standard (c'est-à-dire augmentation de la dose de dipropionate de béclométhasone inhalée et, si nécessaire, corticothérapie systémique et/ou antibiothérapie, et recours aux bêta-2 agonistes).

Des effets systémiques peuvent apparaître lors d'un traitement par corticostéroïde inhalé, particulièrement lorsque des doses élevées sont administrées au long cours. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et comportementaux incluant : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants). Par conséquent, il convient de surveiller l'état clinique des patients régulièrement et de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

A l'arrêt de la corticothérapie systémique certains patients peuvent ressentir une sensation de malaise général pendant environ 2 semaines alors même que leur fonction respiratoire est stable, voire s'améliore. Ces patients doivent être encouragés à continuer le traitement par dipropionate de béclométhasone par voie inhalée sans reprendre la corticothérapie systémique, sauf si apparaissent des signes cliniques d'insuffisance surrénale.

La mise en route d'un traitement par BECLOSPIN en relais d'une corticothérapie systémique prolongée ou à fortes doses doit être réalisée avec précautions car l'inhibition de la fonction cortico-surrénalienne peut persister pendant un certain temps. Dans tous les cas, le dipropionate de béclométhasone sera administré sans interrompre la corticothérapie systémique. Après environ une semaine, celle-ci sera progressivement diminuée selon un rythme déterminé en fonction de la dose d'entretien de la corticothérapie systémique et sous surveillance régulière, avec éventuellement des tests de la fonction cortico-surrénalienne afin d'ajuster la dose de dipropionate de béclométhasone inhalée.

La prudence est requise chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire évolutive ou latente ou d'autres types d'infections. Les patients présentant une tuberculose doivent recevoir un traitement antituberculeux lors de la mise en route du traitement par le dipropionate de béclométhasone.

La prudence est requise chez les patients présentant des infections virales, bactériennes ou fongiques de l'œil, de la bouche ou des voies respiratoires. En cas d'infection bactérienne des voies respiratoires, une antibiothérapie adaptée concomitante pourra être nécessaire.

La survenue de candidoses oropharyngée semble être d'autant plus fréquente que la dose est élevée et que le traitement est prolongé. Cette infection répond en général à un traitement antifongique adapté administré en application locale, sans interrompre le dipropionate de béclométhasone.

Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau immédiatement après l'inhalation pour réduire le risque de survenue de candidoses buccales.

L'enrouement est réversible et disparaît à l'arrêt du traitement et/ou avec la mise au repos de la voix.

Un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme doit être immédiatement traité par bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par BECLOSPIN devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera ré-évaluée pour envisager, le cas échéant, un traitement alternatif.

La diminution ou la suppression de la corticothérapie orale peut révéler des signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Churg-Strauss ou une hyperéosinophilie.

Le remplacement d'une corticothérapie par voie systémique par un traitement inhalé peut parfois révéler l'existence d'allergies se manifestant par une rhinite allergique ou un eczéma précédemment contrôlé(e) par la corticothérapie systémique. Un traitement symptomatique incluant des antihistaminiques et/ou un traitement corticoïde par voie topique sont préconisés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Population pédiatrique

La décision d'instaurer un traitement inhalé par dipropionate de bécloметasone chez l'enfant de moins de 5 ans présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques doit tenir compte de la sévérité et de la fréquence des épisodes de sibilants. Un suivi régulier est essentiel afin de réévaluer la réponse au traitement. Si aucun bénéfice clinique n'est observé sous traitement dans les 2-3 mois, ou si le diagnostic d'asthme n'est pas confirmé, le traitement par BECLOSPIN devrait être arrêté afin d'éviter une exposition prolongée non justifiée aux corticostéroïdes inhalés et les risques associés de retard de croissance (voir rubrique 4.8).

La croissance des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés doit être régulièrement contrôlée. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué afin de réduire la dose du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement évaluer les bénéfices attendus de la corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste en pneumo-pédiatrie peut être requis.

Les données concernant l'effet de la corticothérapie inhalé sur la croissance des nourrissons et les jeunes enfants de moins de 2 ans sont limitées.

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

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite.

Le dipropionate de bécloметasone subit un métabolisme pré-systémique très rapide par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.

Le métabolisme de la bécloметasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont peu probables dans la majorité des cas.

Néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex. ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut pas être exclu. La prudence et une surveillance adaptée sont requises en cas de traitement concomitant.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques ou intranasale, exerce un effet inhibiteur additif sur la fonction surrénalienne.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Selon des données publiées, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez la femme enceinte utilisant la bécloметasone en inhalation. Un éventuel effet sur le développement du fœtus après inhalation d'une forte dose de dipropionate de bécloметasone ne peut cependant être exclu.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les risques éventuels pour le fœtus ou le nouveau-né devront être pris en considération au regard du bénéfice éventuel de l'inhalation du dipropionate de béclo-métasone pour la mère. Si le traitement s'avère nécessaire au cours de la grossesse, la dose efficace la plus faible de dipropionate de béclo-métasone devra être utilisée.

Les nouveau-nés et nourrissons nés de mère ayant reçu des doses significatives de dipropionate de béclo-métasone pendant la grossesse devront être surveillés afin de détecter une éventuelle inhibition de la fonction surrénalienne.

Allaitement

Comme les autres corticoïdes, il est probable que le dipropionate de béclo-métasone et ses métabolites soient excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, à la dose thérapeutique de dipropionate de béclo-métasone, aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Aucun effet délétère des glucocorticoïdes n'a été mis en évidence chez les nourrissons allaités. Les bénéfices de l'allaitement doivent prévaloir sur un risque théorique.

Le dipropionate de béclo-métasone peut être utilisé pendant l'allaitement. Il est cependant préférable, en cas d'inhalation d'une forte dose de dipropionate de béclo-métasone, d'éviter d'allaiter dans les 4 h suivant l'administration.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée concernant l'effet du dipropionate de béclo-métasone sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une certaine diminution de la fertilité, mais ne survenant qu'à de fortes doses.

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

BECLOSPIN 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

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents observés lors des essais cliniques avec le dipropionate de béclo-métasone dans le traitement de l'asthme et chez les enfants ayant des sifflements bronchiques ont été des laryngites, des pharyngites et des candidoses bucco-pharyngées.

De rares cas de réactions d'hypersensibilité graves incluant un œdème des paupières, du visage, des lèvres et de la gorge (œdème de Quincke) ont été signalés.

Un bronchospasme paradoxal peut apparaître suite à l'administration du produit.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques réalisés avec la béclo-métasone par voie inhalée dans le traitement de l'asthme et des sifflements bronchiques de l'enfant sont listés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquences : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
------------------------------	-------------------	-----------

Infections et infestations	Laryngite, pharyngite	Très fréquent
	Candidose bucco-pharyngée	Fréquent
	Herpès simplex	*Rare
Troubles endocriniens	Inhibition de la fonction surrénalienne**	Très rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité : angio-?dème, éruption cutanée, urticaire, prurit	*Rare
Troubles psychiatriques	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Céphalée	Peu fréquent
	Tremblement	*Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Fréquent
	Irritation de la gorge, enrouement, dysphonie, bronchospasme paradoxal, sibilants	Peu fréquent
	Dyspnée	Rare
Troubles oculaires	Cataracte**, glaucome** Vision floue (voir rubrique 4.4)	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	Nausée, dyspepsie	Fréquent
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Retard de croissance *(chez enfant et adolescent), baisse de la densité minérale osseuse*	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	*Rare

* effets indésirables issus des notifications spontanées

** effets systémiques des corticostéroïdes inhalés

Description de certains effets indésirables :

Les effets systémiques des corticoïdes inhalés (tels que le dipropionate de béclo-métasone) peuvent survenir particulièrement en cas d'administration au long cours de fortes doses. Sont rapportés inhibition surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les précautions visant à réduire le risque de survenue de candidose, enrouement et bronchospasme paradoxal sont décrites en rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Un retard de croissance et des troubles du comportement sont plus fréquemment observés chez les enfants que chez les adultes, en particulier en cas d'administration de fortes doses au long cours.

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

L'utilisation de ce médicament à des doses supérieures aux doses recommandées pendant une longue période peut entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller la fonction surrénalienne. L'inhibition de la fonction surrénalienne nécessite un traitement corticoïde substitutif.

Le traitement par BECLOSPIN peut être poursuivi à la dose minimale efficace permettant le contrôle des symptômes (asthme ou sibilants) (voir rubrique 4.4).

L'administration d'une forte dose de corticoïdes sur une très courte période peut entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce cas, il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique d'urgence. La fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est rétablie dans la majorité des cas en 1 à 2 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation ; Glucocorticoïdes, code ATC : R03 BA01

Mécanisme d'action

L'affinité du dipropionate de béclométhasone et de son principal métabolite actif, le monopropionate de béclométhasone (17-MPB), pour le récepteur aux glucocorticoïdes humain est établie. La puissance du 17-MPB est environ 30 fois supérieure à celle de la molécule mère. Par conséquent, la majorité des effets observés est liée à l'exposition systémique au 17-MPB.

Effets pharmacodynamiques

Le dipropionate de béclométhasone est un glucocorticoïde ayant une activité anti-inflammatoire puissante et une activité minéralocorticoïde limitée. Après administration par voie inhalée, un effet local est obtenu au niveau des voies respiratoires basses.

Les effets pharmacodynamiques systémiques du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif 17-MPB ont été évalués en mesurant les effets sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les résultats obtenus chez le volontaire sain ont montré l'absence d'effet sur l'excrétion du cortisol urinaire pendant 24 h après administration par nébulisation d'une dose unique de 1600 µg de dipropionate de béclométhasone, alors qu'une diminution d'environ 10% de l'excrétion du

cortisol urinaire était observée après une dose unique de 3200 µg, sans que la différence entre les deux doses soit significative. Il n'a pas été rapporté d'effet significatif sur les taux de cortisol sérique du matin après administration par nébulisation de 1600 et 3200 µg répartis en 2 prises par jour pendant 3 semaines chez des patients asthmatiques.

Efficacité et sécurité clinique

Les études décrites ci-dessous sont issues de la littérature en tant que données s'ajoutant à l'expérience acquise par l'utilisation ancienne de la bécloметасone inhalée dans le traitement de l'asthme et des sifflements bronchiques.

Asthme :

Une étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du BECLOSPIN en nébulisation par rapport à une suspension pour nébulisation de propionate de fluticasone a été menée chez 205 adultes asthmatiques (âgés de 18 à 65 ans) randomisés sur une période de 12 semaines de traitement. Les résultats présentés montrent une efficacité similaire entre les deux traitements sur le contrôle de l'asthme à la fin de l'étude en termes de fonction respiratoire, d'exacerbations d'asthme, de symptômes et de consommation de salbutamol en traitement symptomatique à la demande (Terzano et al. 2003).

Population pédiatrique

Asthme :

Une étude multicentrique, en double aveugle, double placebo, randomisée, en deux groupes parallèles a comparé l'efficacité du BECLOSPIN en nébulisation et du dipropionate de bécloметасone administrés à l'aide d'un aérosol-doseur chez 151 patients âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme modéré à sévère et traités pendant 4 semaines. L'amélioration entre le début et la fin de l'étude était similaire entre les deux groupes de traitements en termes de débit expiratoire de pointe matinal (critère primaire), de scores des symptômes et de consommation de salbutamol en traitement symptomatique à la demande. Les deux traitements ont été bien tolérés, de façon équivalente (Bisca et al, 2003).

L'efficacité et la sécurité du BECLOSPIN dans le traitement de l'asthme persistant sévère du nourrisson et du jeune enfant âgés de 6 mois à 6 ans ont été évaluées en comparaison avec une suspension pour nébulisation de budésonide dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique, randomisée et contrôlée sur 14 semaines. Dans cette étude, respectivement 40,4 % et 51,7 % des patients des groupes BECLOSPIN et budésonide n'ont pas présenté d'exacerbation sévère (critère primaire). Les deux traitements ont été associés à une diminution significative des sifflements bronchiques nocturnes et du nombre de jours d'utilisation des corticostéroïdes. Les deux traitements n'ont pas eu d'effet sur le cortisol urinaire, ni sur les courbes de taille et de poids. L'absence d'effet du dipropionate de bécloметасone nébulisé sur le métabolisme osseux a été confirmé (Delacourt et al, 2003).

Episodes de sifflements bronchiques :

Le dipropionate de bécloметасone en nébulisation a été évalué chez 276 enfants âgés de 1 à 4 ans présentant des épisodes fréquents de sibilants dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé de 12 semaines. Une augmentation significative du pourcentage de jours sans symptômes (critère principal défini par l'absence de sifflements bronchiques, toux, dyspnée et réveil nocturne des enfants/parents sur 24 heures) a été observée dans le groupe traité par le dipropionate de bécloметасone administré par nébulisations régulières associé au salbutamol en traitement symptomatique à la demande ($69,6\% \pm 20.89$ [SD]; $p = 0.034$).

comparativement au groupe de patients recevant un placebo associé au salbutamol en traitement symptomatique à la demande (61.0 ± 24.83 [SD]). Il n'a pas été retrouvé de différence comparativement au groupe traité par dipropionate de béclométhasone en nébulisation et salbutamol, tous deux administrés en traitement symptomatique à la demande (64.9 ± 24.74 [SD]). Ces résultats n'étaient pas influencés par la présence de facteurs favorisant la survenue de symptômes d'asthme. En outre, le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme était plus long chez les enfants traités par BECLOSPIN.

En termes de sécurité, il n'a pas été mis en évidence de variation dans les valeurs du cortisol salivaire matinal (Papi et al. 2009).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométhasone (DPB) est une prodrogue qui est majoritairement hydrolysée par des enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone (17-MPB).

Absorption

Après inhalation, le DPB est absorbé sous forme inchangée principalement au niveau du poumon. L'absorption digestive de la fraction déglutée est négligeable. Le principal métabolite actif circulant, le 17-MPB, résulte de la déposition pulmonaire et de l'absorption digestive de la fraction déglutée.

La biodisponibilité du DPB administré par voie orale est négligeable, mais environ 40 % de la partie déglutée sont absorbés sous forme de 17-MPB. La biodisponibilité absolue après inhalation est respectivement d'environ 2 % et 62 % de la dose nominale pour le DPB et le 17-MPB.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est modérée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du DPB et de son métabolite actif, le 17-MPB, est importante (respectivement 150 L/h et 120 L/h), avec un faible volume de distribution à l'état d'équilibre pour le DPB (20 L) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L).

Biotransformation

Le principal métabolite est le métabolite actif (17-MPB). Des métabolites inactifs, le 21-monopropionate de béclométhasone (21-MPB) et la béclométhasone (BOH), sont également formés en faible quantité mais contribuent peu à l'exposition systémique.

Élimination

Le DPB est très rapidement éliminé de la circulation systémique après métabolisation par des enzymes estérases localisées dans la plupart des tissus de l'organisme. L'excrétion rénale du DPB et de ses métabolites est négligeable ; l'excrétion fécale est la principale voie d'élimination du DPB, essentiellement sous forme de métabolites polaires. Les demi-vies d'élimination terminales sont respectivement de 0,5 h et 2,7 h pour le DPB et le 17-MPB.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques mesurées du métabolite actif 17-MPB montrent une cinétique quasi linéaire.

Populations particulières

La pharmacocinétique du DPB n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cependant, le DPB est très rapidement métabolisé en métabolites polaires 21-MPB, 17-MPB et BOH par les enzymes estérases digestives, sériques, pulmonaires et hépatiques. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique, ni du profil de sécurité du DPB en cas d'insuffisance hépatique. Aucune trace de DPB ou de ses métabolites n'ayant été retrouvée dans les urines, il n'est pas attendu d'augmentation de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

5.3. Données de sécurité préclinique

En préclinique, les effets toxiques du dipropionate de béclométhasone se sont limités aux effets associés à une exacerbation des effets pharmacodynamiques connus.

Dans les études de toxicité en doses répétées, l'administration par nébulisation du dipropionate de béclométhasone chez des rats (pendant 180 jours) et chez des chiens (pendant 90 jours) n'a pas eu d'effet sur le poids corporel et les cellules sanguines ou sur la muqueuse des voies aériennes. Les fonctions hépatique et rénale sont restées dans les limites des valeurs normales.

Une embryolétalité et un effet tératogène ont été retrouvés après administration de béclométhasone par voie sous-cutanée ou par voie orale chez l'animal. Les études effectuées chez l'animal indiquent que l'administration de glucocorticoïdes pendant la gestation peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, l'apparition de troubles cardiovasculaires et/ou métaboliques et/ou des troubles neurocomportementaux chez les animaux adultes.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet génotoxique du dipropionate de béclométhasone.

Une étude de 95 semaines chez des rats traités par inhalation n'a pas mis en évidence d'effet carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polysorbate 20, laurate de sorbitan, chlorure de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Utiliser les récipients dans les 3 mois suivant la première ouverture du sachet.

Après la première ouverture du récipient, celui devra être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). La quantité restante de suspension doit être utilisée dans les 12 heures suivant la première ouverture du récipient.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les récipients unidoses en position verticale dans l'emballage d'origine (étui en carton) afin de les protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque récipient en polyéthylène contient 2 ml (BECLOSPIN 800 microgrammes) de suspension pour inhalation par nébuliseur.

Le récipient de BECLOSPIN 800 microgrammes comporte un repère indiquant la moitié du contenu (correspondant à 400 microgrammes).

Les récipients sont conditionnés par 5 dans un sachet thermoscellé de PET/Al/PE (polyéthylène téréphthalate/aluminium/polyéthylène).

Chaque boîte contient 4 sachets, soient 20 récipients.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le flacon doit être utilisé conformément aux instructions suivantes :

1. Plier le récipient vers l'arrière et vers l'avant (Figure A).
2. Détacher soigneusement un nouveau récipient de la plaquette, en commençant par le haut, puis le milieu (Figure B), en laissant les autres récipients dans le sachet.
3. Agiter vigoureusement et retourner de haut en bas le récipient afin d'homogénéiser la suspension. Renouveler cette opération jusqu'à ce que la totalité du contenu soit complètement dispersée et mélangée (Figure C).
4. Ouvrir le récipient en tournant la partie supérieure, comme indiqué par la flèche ci-dessus (Figure D).
5. Appuyer doucement sur le récipient pour en verser le contenu dans le réservoir du nébuliseur (Figure E).

Le récipient doit être ouvert immédiatement avant l'administration.

Si seule la moitié de la dose de BECLOSPIN 800 microgrammes est nécessaire, retourner le récipient en s'assurant que le repère de graduation est clairement visible puis appuyer modérément sur le récipient. Verser prudemment le contenu jusqu'à atteindre le repère de graduation sans le dépasser. Une fois la moitié du contenu versé, remettre le bouchon en poussant sur le récipient. Le récipient ainsi fermé doit être conservé entre 2 et 8°C (au réfrigérateur) et la quantité restante doit être utilisée dans les 12 heures suivant la première ouverture du récipient.

BECLOSPIN peut être dilué. Dans ce cas, le contenu de récipient doit être vidé dans le réservoir du nébuliseur. La quantité requise de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) y sera ajoutée. Après avoir refermé le réservoir du nébuliseur, agiter délicatement le nébuliseur pour mélanger le contenu.

SEULE une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée.

Suivre les instructions du fabricant pour l'utilisation, l'entretien et le nettoyage du nébuliseur.

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

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

CHIESI SAS

17 AVENUE DE L'EUROPE

92270 BOIS-COLOMBES

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

- 34009 369 635 0 4 : 2ml en récipient unidosé (PE) ; boîte de 20 récipients unidosés conditionnés par plaquette de 5 récipients unidosés en sachet

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