opalia Pharma RECORDATI GROUP	**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT** **NOTOS COMBI 400 µg / 12 µg** **Poudre pour inhalation buccale** **Boite de 2 flacons (60 + 60 gélules) + inhalateur**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOTOS COMBI 12 µg/ 400µg, poudre pour inhalation buccale, boite de 2 flacons (60 + 60 gélules) + inhalateur.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NOTOS Easy Flow 12 µg poudre pour inhalation en gélule :

Fumarate de formotérol dihydraté ……...…….. 12 µg

Pour une gélule.

EOLIDE Easy Flow 400 µg poudre pour inhalation en gélule :

Budésonide ……... 460 µg

Pour une gélule (soit 400 µg de budésonide par dose délivrée).

Excipients à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation buccale, en gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1- **Asthme**

Ce médicament est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, 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 bronchidalateur bêta-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 un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

2- **Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)**

Traitement symptomatique de la PBCO sévère (VEMS<50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie et fréquence d'administration

1/ Traitement symptomatique continu de l'asthme:

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

1 inhalation (soit 1 gélule) contient 12 µg de Fumarate de formotérol dihydraté.

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 5 ans:

– dose usuelle: 12 µg 2 fois par jour (soit 1 gélule à inhaler matin et soir) ;

– dose maximale: 24 µg 2 fois par jour (soit 2 gélules à inhaler matin et soir) ;

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif:

- dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe entre:
  - chez l'adulte: 400 à 800 microgrammes par jour,
  - chez l'enfant: 200 à 400 microgrammes par jour.

  (L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %).

  (L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2-mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %).
- dans l'asthme persistant sévère la dose initiale préconisée se situe entre:
  - chez l'adulte: 800 et 1600 microgrammes par jour,
  - chez l'enfant: 400 et 800 microgrammes par jour.

(L'asthme persistant sévère se défi nit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %).

* la variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$$\frac{\text{(DEP du soir – DEP du matin)}}{\text{½ (DEP du soir + DEP du matin)}} \quad \text{ou sur une semaine}$$

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour. En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Ainsi, chez les adultes présentant un asthme léger à modéré la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour, voire diminuée à 200 µg par jour. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être ré-augmentés.

2/ Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Adultes (âgés de 18 ans et plus) :

La dose usuelle est de 12 µg 2 fois par jour (soit une gélule à inhaler matin et soir).

En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 gélules par jour.

Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 gélules par jour (soit 48 µg par jour traitement continu et inhalations supplémentaires comprises) sans dépasser 2 gélules à chaque prise.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Mode d'administration

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

LES GELULES NE DOIVENT PAS ETRE AVALEES.

Leur contenu doit être administré par voie inhalée à l'aide de l'appareil adéquat réservé à cet effet.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure par lui-même du bon usage de l'appareil par le patient.

Le dispositif doit être utilisé comme suit :

Etape 1 : Retirer le capuchon de protection.

Etape 2 : Tenir fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.

Etape 3 : Insérer une gélule dans le logement prévu à cet effet.

Important: sortir la gélule de son emballage au dernier moment.

Etape 4 : Refermer l'embout buccal, maintenir le dispositif en position verticale.

Etape 5 : Appuyer sur les deux boutons poussoirs.

Etape 6 : Incliner la tête en arrière et expirer.

Etape 7 : Insérer le dispositif entre les lèvres et inspirer profondément. Ecouter le bruit de rotation de la gélule.

Etape 8 : Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible. Puis, respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre. S'il reste de la poudre, renouveler l'inhalation.

Etape 9 : Après utilisation, faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.
Retirer la gélule vide, refermer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.
Entretien: nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre.

4.3.Contre-indications

Antécédent d'allergie au budésonide, au formotérol ou au lactose.

4.4.Mises en garde et précautions d'emploi

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Le formotérol est un bronchodilatateur de longue durée d'action.

Il ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate

est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Le formotérol, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta 2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée et ne doit en aucun cas s'y substituer.

Le patient doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée sans avis médical.

La dose maximale journalière préconisée ne doit pas être dépassée. La sécurité à long terme d'un traitement quotidien à des doses supérieures à 48 microgrammes par jour chez les adultes asthmatiques, 24 microgrammes par jour chez les enfants asthmatiques et 24 microgrammes par jour chez les patients atteints de BPCO, n'a pas été établie.

Bronchospasme paradoxal: comme avec tout produit inhalé la possibilité d'un bronchospasme doit être prise en compte. Dans ce cas, il conviendra d'arrêter le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

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.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Le formotérol devra être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, ou chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, cardiopathie ischémique, de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque sévère, de cardiomyopathie obstructive, ou de toute affection cardiaque, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée.

Le formotérol peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc. La prudence est recommandée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc et chez les patients traités avec des médicaments ayant un effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En raison des effets hyperglycémiants des β2-sympathomimétiques, une surveillance accrue de la glycémie est conseillée en début de traitement chez les patients diabétiques.

Le traitement par β2-sympathomimétiques peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. Une prudence particulière est conseillée dans l'asthme aigu sévère, car les risques associés peuvent être augmentés par l'hypoxie. L'effet hypokaliémiant peut être potentialisé par l'administration concomitante de dérivés xanthiques, de stéroïdes et de diurétiques. Dans ces situations, il convient donc de surveiller la kaliémie.

Le formotérol ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 5 ans en l'absence d'études cliniques.

Cette spécialité n'est pas adaptée aux enfants dont le débit inspiratoire est inférieur à 16 litres par minute en raison de l'aspiration inefficace de la poudre à travers le dispositif.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Mises en garde spéciales :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2-mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2-mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2-mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

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 des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés 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).

Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l’asthme.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients cortico-dépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le

sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

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

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Un traitement concomitant avec d'autres agents sympathomimétiques tels que les autres β2-sympathomimétiques ou l'éphédrine peut potentialiser les effets indésirables et nécessiter une diminution de la dose de NOTOS EASY FLOW.

Un traitement concomitant par dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques tels que les thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, peut potentialiser le risque d'effet indésirable rare d'hypokaliémie des β2-agonistes.

Il existe un risque théorique qu'un traitement concomitant avec d'autres substances connues pour prolonger l'intervalle QTc puisse entraîner une interaction pharmacodynamique avec le formotérol et augmenter le risque potentiel d'arythmie ventriculaire. Ces substances peuvent être, par exemple, certains antihistaminiques (comme la terfénadine, l'astémizole, la mizolastine) certains antiarythmiques (comme la quinidine, le disopyramide, le procainamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques.

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant un anesthésique volatil halogéné.

Les β-bloquants non cardiosélectifs peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. NOTOS EASY FLOW ne doit donc pas être utilisé en même temps que les β-bloquants non cardiosélectifs (même en collyres), sauf si nécessité absolue.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Associations à prendre en compte

+ Itraconazole, kétonazole, rinatovir:

Augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique ou par inhibition enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

4.6.Grossesse et allaitement

Grossesse

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour,

les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de donnés cliniques pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du formotérol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du formotérol ne sera envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Allaitement

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Le formotérol administré par voie orale peut être retrouvé dans le lait maternel. Le retentissement de ce passage chez le nouveau-né n'est pas connu.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance pour l'enfant; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.

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

Sans objet.

4.8.Effets indésirables

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Exacerbations sévères :

Des études cliniques contrôlées contre placebo, menées pendant au moins 4 semaines, ont montré une augmentation de l'incidence des exacerbations sévères dans le groupe traité par du formotérol (0,9 % pour

une dose de 10 à 12 µg 2 fois/j - 1,9 % pour une dose de 24 µg 2 fois/j) par rapport au groupe de patients sous placebo (0,3 %).

Expérience clinique chez l'adolescent et l'adulte:

Dans 2 études pivot contrôlées menées pour l'enregistrement aux Etats-Unis, incluant un effectif total de 1095 patients de 12 ans et plus, des exacerbations sévères (aggravation aiguë de l'asthme menant à l'hospitalisation) sont survenues plus fréquemment dans le groupe de patients sous formotérol 24 µg 2 fois/j (9/271 - 3,3 %) que dans le groupe de patients sous formotérol 12 µg 2 fois/j (1/275 - 0.4 %), le groupe placebo (2/277 - 0,7 %) ou le groupe salbutamol (2/272 - 0,7 %). Les patients ne recevaient pas de traitement corticoïdes concomitants.

Une étude complémentaire a été ensuite menée chez 2085 patients afin de comparer la survenue d'événements indésirables graves liés à l'asthme dans chacun des groupes (faible et forte dose de formotérol). Les résultats de cette étude de 16 semaines n'ont pas montré de relation dose-effet. Le pourcentage de patients ayant présenté des exacerbations sévères dans cette étude a été un peu plus élevé dans le groupe formotérol que dans le groupe placebo (pour les 3 groupes traités en double aveugle: formotérol 24 µg 2 fois/j (2/527 - 0,4 %), formotérol 12 µg 2 fois/j (3/527 - 0.6 %) et placebo (1/514 - 0,2 %) et pour le groupe traité en ouvert: formotérol 12 µg 2 fois/j et jusqu'à 2 inhalations supplémentaires (1/517 - 0,2 %).

Expérience clinique chez l'enfant de plus de 5 ans

La tolérance de formotérol 12 µg 2 fois/j *versus* 24 µg 2 fois/j et le placebo a été évaluée dans une large étude clinique multicentrique, randomisée en double aveugle, de 52 semaines incluant 518 enfants asthmatiques (5 à 12 ans) nécessitant un traitement quotidien par bronchodilatateur et anti-inflammatoire. Les enfants sous formotérol 24 µg 2 fois/j (11/271 - 6,4 %) et formotérol 12 µg 2 fois/j (8/171 - 4,7 %) ont eu plus d'exacerbations sévères que les enfants sous placebo (0/176 - 0 %).

Troubles du système immunitaire:

- Très rare: réaction d'hypersensibilité (incluant hypotension, urticaire, œdème angioneurotique, prurit, exanthème, réactions cutanées)

Troubles psychiatriques:

- Peu fréquent: agitation, anxiété, nervosité, insomnie

Troubles du système nerveux:

- Fréquent: céphalées, tremblements
- Peu fréquent: sensations vertigineuses, dysgueusie

Troubles cardiaques:

- Fréquent: palpitations
- Peu fréquent: tachycardie
- Allongement de l'intervalle QT (fréquence indéterminée)
- Très rare: œdèmes périphériques

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:

- Rare: bronchospasme, irritation de la gorge (avec toux et enrouement)

Troubles gastro-intestinaux:

- Très rare: nausées

Troubles musculo-squelettiques et des tissus annexes:

- Peu fréquent: crampes musculaires, myalgies

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

- Hypokaliémie, hyperglycémie (fréquence indéterminée)

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

- Fréquemment possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, régressant à l'arrêt du traitement et pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées avec le budésonide. De rares cas d'œdème facial et oropharyngé ont été rapportés.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.
- Des effets systémiques peuvent apparaitre lors de traitement au long cours avec des doses élevées (voir rubrique 4.4). Ont été décrits avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous cutanés, de cataracte, de dépression des fonctions surrénaliennes

biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux.

Les conséquences cliniques d'une administration à long terme notamment sur le tissu osseux et la croissance ne sont pas clairement établies.

L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.

Rarement possibilité de : nervosité, agitation, dépression et troubles du comportement.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Troubles psychiatriques

Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

4.9.Surdosage

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables tels que tremblements, tachycardie, trouble du rythme, céphalées, nausées, hypokaliémie, hyperglycémie, variation tensionnelle.

Conduite à tenir: traitement symptomatique des troubles.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1.Propriétés pharmacodynamiques

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Classe pharmacothérapeutique : AGONISTE SELECTIF DES BETA-2 RECEPTEURS PAR VOIE INHALEE, BRONCHODILATATEUR - ANTIASTHMATIQUE

(R: Système Respiratoire)

Code ATC : R03AC13.

Après inhalation, le formotérol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique.

Après inhalation d'une dose unique il entraîne une bronchodilatation rapide (1 à 3 minutes), maximum en 2 heures persistant environ 12 heures.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Classe pharmacothérapeutique: GLUCOCORTICOIDE

Code ATC: R03BA02

(R: Système respiratoire)

Le budésonide, administré par voie inhalée, exerce une action anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide par voie inhalée sur l'axe hypophyso-surrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 microgrammes/24 heures.

5.2.Propriétés pharmacocinétiques

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :

Le formotérol agissant localement au niveau du poumon, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. Aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques du formotérol, après inhalation, sont inférieures aux limites de sensibilité des méthodes d'analyse.

Absorption

Le formotérol est rapidement absorbé après inhalation. Les pics plasmatiques sont atteints 5 à 10 minutes environ après l'inhalation. Il est probable que la majeure partie du formotérol administré soit dégluti et donc absorbé au niveau du tractus digestif.

Distribution et métabolisme

La liaison aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (albumine: 34 %).

Le formotérol est essentiellement métabolisé par glucuronisation directe et est entièrement éliminé. Une autre voie de métabolisation consiste en une O-déméthylation suivie d'une glucuronisation puis élimination complète.

L'enzyme responsable de l'O-déméthylation n'a pas été identifiée. La clairance plasmatique totale et le volume de distribution n'ont pas été déterminés.

Elimination

La substance active et ses métabolites sont entièrement éliminés, les deux tiers d'une dose orale étant éliminés dans les urines et un tiers dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.
La majeure partie d'une dose de formotérol est éliminée par métabolisation. Après inhalation, 6 à 9 % de la dose (en moyenne) sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Près de 20 % d'une dose intraveineuse sont excrétés sous forme intacte dans les urines. La demi-vie terminale après inhalation est estimée à 17 heures.

Populations spécifiques:
Le retentissement d'une diminution de la fonction rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du formotérol chez le sujet âgé n'est pas connu. Compte-tenu du métabolisme essentiellement hépatique du formotérol une diminution de l'exposition systémique est attendue chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :
Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches ou elle exerce ses effets.
Le budésonide a un volume de distribution de 3 litres/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.
Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites de très faible activité glucocorticoïde. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, inchangés ou après conjugaison.
La clairance plasmatique est élevée et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

5.3.Données de sécurité préclinique

NOTOS Easy Flow (Formotérol) :
Les effets du formotérol observés dans les essais de toxicité chez le rat et le chien étaient surtout d'ordre cardiovasculaire et consistaient en une hyperémie, une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Ce sont des effets pharmacologiques connus après l'administration de fortes doses de β2-sympathomimétiques.
Une certaine réduction de la fécondité a été observée chez les rats mâles après une forte exposition systémique au formotérol.

Le formotérol n'a eu aucun effet génotoxique lors des tests in vitro et in vivo. Chez le rat et la souris, une légère augmentation d'incidence des léiomyomes utérins bénins a été observée. Cela est considéré comme un effet de classe observé chez les rongeurs après une exposition prolongée à de fortes doses de β2-sympathomimétiques.

EOLIDE Easy Flow (budésonide) :

Chez l'animal, la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformation squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1.Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2.Incompatibilités

Sans objet.

6.3.Durée de conservation

24 mois.

6.4.Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25ºC et à l'abri de l'humidité.

6.5.Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 Flacons en polyéthylène haute densité blanc + bouchon en polypropylène + inhalateur (Cyclohaler®).

6.6.Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPALIA PHARMA S.A (RECORDATI GROUP)
Zone industrielle KALAAT EL ANDALOUS 2022 Ariana, Tunisie.

Tél. : (+216) 70 55 90 64
Fax. : (+216) 70 55 90 61
www.opaliapharma.com.tn

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMM N° 902 417 1.

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

Première autorisation : 04 Mai 2018.

Dernier renouvellement : sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A / Liste I.