ANSM - Mis à jour le : 10/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRONCHODUAL 50 microgrammes/20 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromhydrate de fénotérol..... 0,050 mg

Bromure d'ipratropium anhydre..... 0,020 mg

Sous forme de bromure d’ipratropium monohydraté.

Pour une dose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 13,313 mg d’alcool (éthanol) par dose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la crise d'asthme.

Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.

Prévention de l'asthme d'effort.

Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations : dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées. Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

Prévention de l'asthme d'effort : inhalation de 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'exercice.

Traitement symptomatique continu dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : inhalation de 2 bouffées 2 à 4 fois par jour, réparties régulièrement dans la journée.

La dose quotidienne ne devra habituellement pas dépasser 8 bouffées par jour (voir rubrique 4.4).

La durée d'action bronchodilatatrice est de 5 à 6 heures.

Les patients doivent être formés à une utilisation correcte de l’aérosol doseur pour assurer l’efficacité du traitement (voir rubrique mode d’administration).

Mode d’administration

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s’assure du bon usage de l’appareil.

En cas de mise en évidence chez le patient d’une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l’appareil, l’utilisation d’une chambre d’inhalation est indiquée.

Lors de la première utilisation de l’aérosol doseur, la valve devra être amorcée en appuyant deux fois sur l’embout buccal après avoir ôté le capuchon, et cela sans inhaler les deux bouffées expulsées.

Après avoir ôté le capuchon, le patient devra :

- expirer profondément,
- présenter l’embout buccal à l’entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l’embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- répéter la même opération en cas de seconde inhalation,
- replacer le capuchon protecteur après utilisation.

Le récipient n’étant pas transparent, il n’est pas possible de voir lorsqu’il est vide.

L’inhalateur délivrera 200 bouffées (200 doses indiquées sur l’étiquette). Lorsque les 200 doses ont été utilisées, la cartouche peut sembler contenir encore une petite quantité de liquide. L’inhalateur doit toutefois être remplacé, afin d’être certain d'obtenir la bonne quantité délivrée de médicament à chaque utilisation.

Nettoyer l’embout buccal de votre inhalateur au moins une fois par semaine.

Il est important de maintenir l’embout buccal de l’inhalateur propre, afin d’éviter l’accumulation de médicament qui peut bloquer le pulvérisateur.

Pour le nettoyage, commencer par retirer le capuchon anti-poussière, puis retirer la cartouche de l’embout buccal. Rincer l’embout buccal abondamment à l’eau chaude jusqu’à ce qu’aucune accumulation de médicament ni de poussière ne soit visible.

Une fois le nettoyage terminé, secouer l’embout buccal et le laisser sécher à l’air sans utiliser de système de chauffage. Lorsque l’embout buccal est sec, replacer la cartouche et le capuchon anti-poussière.

L’embout buccal doit, par mesure d’hygiène, être nettoyé après emploi.

Si l’aérosol doseur n’a pas été utilisé pendant 3 jours ou plus, la valve devra être réamorcée en appuyant une fois sur l’embout buccal sans inhaler la bouffée expulsée.

L’embout buccal de BRONCHODUAL ne doit jamais être utilisé avec un autre aérosol doseur, et, inversement, l’aérosol doseur de BRONCHODUAL ne doit jamais être utilisé avec un autre embout buccal que celui fourni avec le produit.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilté aux substances actives, à l’atropine ou à ses dérivés ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L’utilisation de BRONCHODUAL est contre-indiquée chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou une tachyarythmie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde spéciales

Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé.

Utilisation au long cours

Chez les patients atteints d'asthme bronchique, BRONCHODUAL doit être utilisé uniquement en fonction des besoins. Chez les patients atteints de BPCO légère, le traitement à la demande (orienté sur les symptômes) peut être envisagé plutôt qu’une utilisation régulière.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta2-mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre 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 bêta2-mimétiques par voie inhalée. Le patient doit dans ce cas 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.

Utilisation concomitante avec d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques

Il ne faut associer d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques à BRONCHODUAL que sous surveillance médicale.

Complications oculaires

En raison de l'activité anticholinergique de l'ipratropium, la projection accidentelle de ce médicament dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projections intra-oculaires de ce médicament (port de lunettes).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après administration de BRONCHODUAL, comme le montrent de rares cas d'urticaire, d'angio-œdème, rash, bronchospasme, œdème oro-pharyngé et anaphylaxie.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec les autres médicaments inhalés, BRONCHODUAL peut entrainer un bronchospasme paradoxal pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, BRONCHODUAL doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les sympathomimétiques y compris BRONCHODUAL. Les données de pharmacovigilance et de la littérature ont montré l'existence de rares cas d'ischémie myocardique associés à l'utilisation des bêta2-mimétiques.

Les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes sévères (exemple : maladie cardiaque ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque sévère) traités par BRONCHODUAL, doivent être mis en garde et être incités à demander un avis médical en cas de douleurs thoraciques ou d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque.

Une attention particulière doit être accordée à l'évaluation de symptômes tels que dyspnée, douleur à la poitrine car ceux-ci peuvent être d'origine cardiaque ou respiratoire.

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.

Effets systémiques

En présence des pathologies suivantes, BRONCHODUAL ne peut être prescrit qu'après une évaluation du rapport bénéfices/risques, en particulier si les doses sont plus élevées que celles recommandées : diabète insuffisamment contrôlé, infarctus du myocarde récent, troubles organiques cardiaques ou vasculaires sévères, hyperthyroïdie, phéochromocytome, ou patient présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale).

Hypokaliémie

Le traitement par des bêta2-mimétiques peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave (voir rubrique 4.9). La prudence est requise en cas d'asthme sévère chez les patients recevant un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des glucocorticoïdes et des diurétiques qui peuvent potentialiser le risque d'hypokaliémie. En outre, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur la fréquence cardiaque. Il est donc recommandé de surveiller la kaliémie chez de tels patients.

Complications oculaires

Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les patients prédisposés à un glaucome par fermeture de l'angle.

Des cas isolés de complications oculaires (mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, douleur oculaire) ont été rapportés lors de la projection accidentelle de bromure d'ipratropium utilisé seul ou en association avec un bêta-2-agoniste.

Une douleur ou une gêne oculaire, une vision trouble, des images colorées associées à une rougeur conjonctivale et une congestion de la cornée peuvent être des signes d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle. En cas d'association de ces symptômes, un traitement par un collyre myotique doit être initié et un avis médical ophtalmologique immédiat est requis.

Trouble de la motilité gastro-intestinale

Le bromure d'ipratropium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une mucoviscidose car ces patients peuvent être plus sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

Sportifs :

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 anti-dopage.

Excipients

Ce médicament contient 13,313 mg d'alcool (éthanol) par dose. La quantité en alcool de ce médicament 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.

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

Associations déconseillées

+ Halothane

- Liés à la présence de fénotérol : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique

- Liés à la présence de fénotérol et d'ipratropium: risques de troubles du rythme ventriculaires graves, par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Interrompre le traitement par BRONCHODUAL si l'anesthésie doit se faire sous halothane.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ Anticholinestérasiques

Liés à la présence d'ipratropium: risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropine

+ Morphiniques

Liés à la présence d'ipratropium: risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère

+ Bêta-bloquants non cardio-sélectifs

Risque de moindre efficacité réciproque par antagonisme pharmacodynamique

+ Dérivés xanthiques, corticoïdes et diurétiques

L'hypokaliémie induite par un agoniste bêta 2 peut être accentuée par un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticoïdes et des diurétiques. Ce phénomène doit être particulièrement pris en compte chez les patients présentant une obstruction bronchique sévère et traités à doses élevées.

+ Digoxine

L'hypokaliémie qui peut être induite par les fortes doses de béta2mimétiques peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients traités par la digoxine. De plus, une hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque. Dans ces situations, il est donc recommandé de surveiller la kaliémie.

+ Insuline

Les bêta-2 mimétiques peuvent augmenter la glycémie; la surveillance de la glycémie sanguine et urinaire doit être renforcée.

+ Sulfamides hypoglycémiants

Les bêta-2 mimétiques peuvent augmenter la glycémie; la surveillance de la glycémie sanguine et urinaire doit être renforcée. Passer éventuellement à l'insuline le cas échéant.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ipratropium ni du fénotérol.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'ipratropium par voie inhalée lorsqu'il est administré durant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre.

Il faut tenir compte de l’effet inhibiteur du fénotérol sur les contractions utérines.

L'utilisation de ß-2 sympathomimétiques à la fin de la grossesse ou à hautes doses peut entraîner des effets néfastes sur le nouveau-né (tremblement, tachycardie, variation de la glycémie, hypokaliémie).

Allaitement

Les études précliniques montrent que le bromhydrate de fénotérol est excrété dans le lait maternel. Bien qu’on ignore si l’ipratropium est excrété dans le lait maternel chez la femme, il est peu probable qu’administré par voie inhalé il expose le nourrisson à des quantités importantes. Toutefois, il faut être prudent lors de l’utilisation de BRONCHODUAL pendant l’allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol, ni pour chacun des composants utilisé seul. Les études précliniques réalisées avec les composants individuels bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être informés de la survenue possible d’effets indésirables à type de sensations vertigineuses, tremblements, troubles de l’accommodation, mydriase et vision trouble au cours du traitement par BRONCHODUAL. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d’un véhicule ou de l’utilisation d’une machine.

4.8. Effets indésirables

Un grand nombre des effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et béta-adrénergiques de BRONCHODUAL.

Comme tous les traitements pris par inhalation, BRONCHODUAL peut engendrer des symptômes d'irritation locale.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient la toux, la sécheresse buccale, les céphalées, les tremblements, les pharyngites, les nausées, les sensations vertigineuses, la dysphonie, la tachycardie, les palpitations, les vomissements, l’augmentation de la pression artérielle systolique et la nervosité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec BRONCHODUAL et de l’expérience acquise depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 1/10), peu fréquent (? 1/1000 1/100), rare (? 1/10 000 1/1000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	**Fréquence**

Affections du système immunitaire	
	Rare*
Réactions anaphylactiques	Rare*
Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
	Rare*
Hypokaliémie	
Affections psychiatriques	
Nervosité	Peu fréquent
Perturbations psychologiques	Rare
Agitation	Rare
Affections du système nerveux	
	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Tremblement	Peu fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquence indéterminée
Hyperactivité	
Affections oculaires	
	Rare*
Glaucome	Rare*
Troubles de l’accommodation	Rare*
Douleurs oculaires	Rare*
Mydriase	Rare*
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare*
Vision trouble	Rare*
Œdème cornéen	Rare*
Hyperémie conjonctivale	Rare*
Vision de halo	
Troubles cardiaques	
	Peu fréquent
Tachycardie sinusale	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Augmentation de la pression artérielle systolique	Rare
Diminution de la pression artérielle diastolique	Rare
Fibrillation auriculaire	Rare*
Tachycardie supraventriculaire	Rare*
Ischémie myocardique	Rare
Arythmies	

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	Fréquent
Toux	Peu fréquent
Pharyngite	Peu fréquent
Dysphonie	Rare
Irritation de la gorge	Rare*
Laryngospasme	Rare*
Bronchospasme paradoxal	Rare
[Il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.]	Rare
Bronchospasme	Rare *
Œdème pharyngé	
Sécheresse de la gorge	
Affections gastro-intestinales	
	Peu fréquent
Nausées	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Sécheresse de la bouche	Rare
Stomatite	Rare
Glossite	Rare *
Troubles de la motilité gastro-intestinale	Rare*
Constipation	Rare
Diarrhées	Rare*
Œdème buccal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
	Rare
Urticaire	Rare
Eruption cutanée	Rare
Prurit	Rare*
Angio-œdème	Rare*
Hypersudation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
	Rare
Faiblesse musculaire	Rare
Spasmes musculaires	Rare
Myalgies	
Affections du rein et des voies urinaires	
	Rare
Rétention urinaire	

* effet secondaire non observé au cours des études cliniques sélectionnées BRONCHODUAL. L'estimation est basée sur la limite supérieure de son intervalle de confiance 95%, calculée à

partir de la totalité des patients traités conformément à la directive européenne sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (3/4968 = 0,00060 qui correspond à la fréquence « rare »).

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

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables.

L'emploi 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.

Symptômes du surdosage

Les effets d'un surdosage de BRONCHODUAL sont essentiellement liés au fénotérol.

Les symptômes attendus sont liés à une stimulation bêta-adrénergique excessive, les principaux étant une tachycardie, des palpitations, des tremblements, une hypertension, une hypotension, une augmentation de la pression différentielle (ou pression pulsée), des douleurs angineuses, des arythmies, des bouffées de chaleur. Une acidose métabolique et une hypokaliémie ont également été observées avec le fénotérol administré à des doses supérieures à celles recommandées dans les indications de BRONCHODUAL.

Une surveillance de la kaliémie devra être envisagée.

Les symptômes de surdosage liés au bromure d'ipratropium (tel que bouche sèche, troubles de l'accommodation visuelle) sont légers et transitoires, du fait que la disponibilité systémique de l'ipratropium est très faible.

Traitement du surdosage

Le traitement par BRONCHODUAL doit être arrêté. Une surveillance de l'équilibre acido-basique et des électrolytes doit être envisagé.

L'administration de sédatifs et un traitement en soins intensifs dans les cas sévères, peuvent être nécessaires.

Les bêtabloquants, de préférence bêta1-sélectifs, constituent des antidotes spécifiques; néanmoins, une éventuelle augmentation de l'obstruction bronchique doit être prise en compte et la dose de bêta-bloquant doit être correctement ajustée chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de BPCO en raison du risque de déclenchement d'un bronchospasme qui peut être fatal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association à des anticholinergiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, code ATC : R03AL01.

BRONCHODUAL est une association de 2 bronchodilatateurs : un bêta2 mimétique, le bromhydrate de fénotérol, et un anticholinergique, le bromure d'ipratropium.

Ces deux principes actifs agissent simultanément sur les deux voies de la régulation neurovégétative du tonus bronchique. Leur action spasmolytique est complémentaire et il apparaît une synergie fonctionnelle. Ainsi, l'effet relaxant est obtenu avec une très faible quantité du bêta adrénergique et l'ajustement posologique individuel est facilité.

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire possédant des propriétés anticholinergiques. Il inhibe le réflexe vagal en antagonisant l'action de l'acétylcholine. Il prévient l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca++ induite par l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques des fibres musculaires lisses bronchiques.

La libération de Ca++ a pour médiateur le système de second messager constitué d'IP3 (inositol triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation qui suit l'inhalation de bromure d'ipratropium est majoritairement locale au niveau du site spécifique mais n'est pas systémique.

Les données précliniques et cliniques n'indiquent aucun effet néfaste du bromure d'ipratropium sur la sécrétion du mucus respiratoire, la clairance mucociliaire ou les échanges gazeux.

Le bromhydrate de fénotérol est un sympathomimétique d'action directe qui, aux doses thérapeutiques, stimule sélectivement les récepteurs bêta2, l'action sur les récepteurs bêta1 se produisant aux doses plus élevées. L'activation du récepteur bêta2 entraîne une augmentation de l'AMP cyclique, résultat de l'activation de l'adénylcyclase grâce à une protéine Gs stimulatrice. Il y a phosphorylation de la protéine kinase A, d'où relaxation des cellules musculaires lisses grâce à l'ouverture de canaux potassiques activés par le calcium.

Le bromhydrate de fénotérol relaxe les muscles lisses bronchique et vasculaire lisse et protège contre les stimuli bronchostricteurs comme l'histamine, la métacholine, l'air froid et certains allergènes (réponse précoce). Après administration aiguë, il inhibe la libération de médiateurs bronchoconstricteurs et pro-inflammatoires par les mastocytes. En outre, il a été démontré une augmentation de la clairance mucociliaire après administration de doses de fénotérol (0,6 mg).

Des concentrations plasmatiques plus élevées, plus fréquemment atteintes par voie orale ou encore plus par voie intra-veineuse, inhibent la motilité utérine.

Des doses plus élevées sont associées à des effets métaboliques : lipolyse, glycogénolyse, hyperglycémie et hypokaliémie, cette dernière résultant d'une capture accrue de potassium, essentiellement dans le muscle squelettique.

Les effets bêta-adrénergiques cardiaques, tels que l'accélération de la fréquence et de la contractilité cardiaques, sont la conséquence des effets vasculaires du fénotérol : stimulation des récepteurs bêta2 cardiaques et, à doses supra-thérapeutiques, des récepteurs bêta1.

Comme avec les autres agents béta-adrénergiques, des prolongations de l'espace QT ont été rapportées. Celles-ci sont discrètes et observées avec des doses plus élevées que celles recommandées pour le fénotérol aérosol doseur.

Toutefois, l'exposition systémique après administration avec un nébuliseur (flacon monodose, solution pour inhalation) pourrait être plus élevée qu'avec les doses recommandées par aérosol doseur. La significativité clinique n'a pas été établie.

Les tremblements constituent un effet fréquent des bêta-mimétiques. A la différence des effets sur le muscle lisse bronchique, les effets systémiques sur les muscles squelettiques des

agonistes ß sont sujets au développement d’une tachyphylaxie.

Efficacité et sécurité clinique

Chez des patients présentant un asthme ou une BPCO, l’efficacité de BRONCHODUAL est supérieure à celle de chaque composant administré individuellement. Deux études (une chez des patients asthmatiques, une chez des patients BPCO) ont montré que BRONCHODUAL est aussi efficace qu’une dose double de fénotérol administrée sans ipratropium, et mieux toléré dans les études effet-doses à progression de doses.

La rapidité d'action de BRONCHODUAL permet son utilisation pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

La durée d’action est de 5 à 6 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L’effet thérapeutique de l’association du bromure d’ipratropium et du bromhydrate de fénotérol est provoqué par une action locale dans les voies aériennes.

Les propriétés pharmacodynamiques de la bronchodilatation ne sont pas liées aux propriétés pharmacocinétiques des principes actifs de la spécialité.

Après inhalation, 10 à 39 % de la dose se déposent généralement dans les poumons, quels que soient la formulation, la technique d'inhalation et le dispositif d'inhalation, le reste de la dose délivrée se déposant dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx). Une quantité similaire de la dose se dépose dans les voies respiratoires après l'inhalation par aérosol doseur pressurisé avec le gaz propulseur HFA 134a. En particulier, après l'inhalation de la solution aqueuse par l'intermédiaire de l'inhalateur RESPIMAT®, un dépôt pulmonaire plus de 2 fois plus élevé qu'avec l'aérosol doseur est observé expérimentalement. Le dépôt oropharyngé est diminué en conséquence et il est significativement plus faible avec l'inhalateur RESPIMAT® qu'avec l'aérosol doseur. La portion de la dose qui se dépose dans les poumons atteint la circulation rapidement (en quelques minutes). La quantité de substance active déposée dans l'oropharynx est lentement déglutie et traverse le tractus gastro-intestinal. L'exposition systémique est donc fonction à la fois des biodisponibilités orale et pulmonaire.

Aucun élément ne permet de dire que la pharmacocinétique des deux composants de l'association diffère de celle de la mono-substance.

Fénotérol (bromhydrate)

Absorption

La biodisponibilité de la fraction déglutie est faible (1,5 %).

Après administration intraveineuse, le fénotérol libre et le fénotérol conjugué représentent environ respectivement 15 % et 27 % de la dose administrée dans les urines des 24 heures.

L’absorption par les poumons suit une courbe biphasique. En effet, 35 à 40 % de la dose de bromhydrate de fénotérol est rapidement absorbée avec une demi-vie de 3 minutes, et 60 à 65 % est lentement absorbée avec une demi-vie de 90 minutes.

Distribution

Le fénotérol se distribue largement dans le corps. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 40 %. Dans ce modèle tricompartimental, le volume de distribution apparent du fénotérol à l’état d’équilibre (Vdss) est d'environ 189 l (? 2,7 l/kg).

Les études précliniques chez le rat ont révélé que le fénotérol et ses métabolites ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le fénotérol subit un métabolisme important par glucurono-conjugaison et par conjugaison avec les sulfates présents chez l'Homme. Après administration orale, le fénotérol est principalement métabolisé par sulfatation. Cette inactivation métabolique de la molécule mère commence déjà dans la paroi intestinale.

Elimination

Après inhalation de BRONCHODUAL, solution pour inhalation en flacon pressurisé environ 1 % de la dose inhalée est excrété sous forme de fénotérol libre dans les urines des 24 heures. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale des doses inhalées de bromhydrate de fénotérol est estimée à 7 %. Le fénotérol a une clairance totale de 1,8 l/min et une clairance rénale de 0,27 l/min.

Les paramètres cinétiques décrivant le dépôt de fénotérol ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Après administration intraveineuse, les courbes de la concentration plasmatique en fonction du temps peuvent être décrites par un modèle tricompartimental, dans lequel la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Dans une étude d'équilibre, l'élimination rénale cumulée (2 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant la molécule mère et tous les métabolites) a représenté 65 % de la dose après l'administration intraveineuse et la radioactivité totale excrétée dans les fèces a représenté 14,8 % de la dose.

Après administration orale, la radioactivité totale excrétée dans les urines a représenté environ 39 % de la dose et la radioactivité totale excrétée dans les fèces a représenté 40,2 % de la dose en 48 heures.

Ipratropium (bromure)

Absorption

Après inhalation, l'élimination se fait essentiellement dans les fèces (70 %).

L'excrétion rénale cumulée (0-24 heures) de l'ipratropium (molécule mère), représente environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, moins d'1 % d'une dose orale et environ 3 à 13 % d'une dose inhalée de BRONCHODUAL, solution pour inhalation en flacon pressurisé. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et inhalées de bromure d'ipratropium est estimée à respectivement 2 % et 7 à 28 %. De ce fait, les portions de dose de bromure d'ipratropium dégluties ne contribuent pas de manière importante à l'exposition systémique.

Distribution

Les paramètres cinétiques décrivant le devenir de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Un déclin biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observé. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 176 l (? 2,4 l/kg). Le médicament est lié de manière minime (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Les études précliniques chez le rat et le chien ont révélé que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

La liaison des principaux métabolites urinaires au récepteur muscarinique est négligeable et les métabolites doivent être considérés comme inefficaces.

Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés sans doute principalement dans le foie par oxydation.

Elimination

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. L'ipratropium a une clairance totale de 2,3 l/min et une clairance rénale de 0,9 l/min.

Dans une étude d'équilibre d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant la molécule mère et tous les métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces a été de 6,3 % après administration intraveineuse, 88,5 % après administration orale et 69,4 % après inhalation. Concernant l'excrétion de la radioactivité liée au médicament après administration intraveineuse, l'excrétion principale s'effectue au niveau rénal. La demi-vie d'élimination de la radioactivité liée au médicament (molécule mère et métabolites) est de 3,6 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité à dose unique

Les études de toxicité à dose unique conduites avec l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol menées chez la souris et le rat après administration de mélanges contenant les deux principes actifs dans la proportion de 1 pour 2,5 (bromure d'ipratropium / bromhydrate de fénotérol) par voie orale, intraveineuse et en inhalation ont révélé un faible niveau de toxicité aiguë. Comparativement aux composants individuels, les valeurs de la DL_{50} de l'association ont été déterminées plus par le composant bromure d'ipratropium que par le composant bromhydrate de fénotérol et rien n'indiquait l'existence d'une potentialisation.

Toxicité à doses répétées

Des études de toxicité à doses répétées ont été conduites avec l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol chez le rat (voie orale, inhalation) et le chien (voie intraveineuse, inhalation) jusqu'à 13 semaines. Il a seulement été observé des effets toxiques mineurs à des concentrations jusqu'à plusieurs centaines de fois supérieures à celles recommandées chez l'Homme. Des cicatrices myocardiques du ventricule gauche n'ont été observées que chez un chien qui avait reçu la dose maximale (84 µg/kg/jour) dans une étude de 4 semaines par voie intraveineuse.

L'étude orale de 13 semaines chez le rat et l'étude par inhalation de 13 semaines chez le chien n'ont montré aucune anomalie toxicologique autre que les anomalies prévues compte tenu de la proportion de chacun des composants.

Il n'y a eu aucune indication d'une potentialisation avec l'association *versus* les composants individuels. Tous les effets indésirables observés sont bien connus pour le bromhydrate de fénotérol et le bromure d'ipratropium.

Toxicité affectant la reproduction ou le développement

Après administration par inhalation de l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. Aucun effet

tératogène n'a non plus été observé après l'administration de bromure d'ipratropium et après l'administration par inhalation de bromhydrate de fénotérol. Après administration orale, à des doses > 25 mg/kg/jour (lapin) et > 38,5 mg/kg/jour (souris), le bromhydrate de fénotérol a entraîné une augmentation du taux de malformations.

Les malformations observées sont considérées comme un effet de classe des bêta-agonistes. La fertilité n'a pas été altérée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour de bromure d'ipratropium et jusqu'à 40 mg/kg/jour de bromhydrate de fénotérol.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée avec l'association. Des tests effectués in vitro et in vivo montrent que ni le bromhydrate de fénotérol ni le bromure d'ipratropium n'ont de potentiel mutagène.

Cancérogenèse

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'association. Aucun effet tumorigène ou cancérogène n'a été démontré dans les études à long terme conduites chez le chien et le rat ou dans les études de cancérogenèse chez la souris et le rat avec le bromure d'ipratropium. En ce qui concerne le bromhydrate de fénotérol, les études de cancérogenèse ont été réalisées après l'administration orale (souris, 18 mois, rat, 24 mois) et après l'administration par inhalation (rat, 24 mois). A des doses orales de 25 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins avec une activité mitotique variable chez la souris et des léiomyomes du mésovarium chez le rat a été observée. Ces observations sont des effets reconnus dus à l'action locale des agents bêta-adrénergiques sur les cellules musculaires lisses de l'utérus chez la souris et le rat. Compte tenu du stade actuel des recherches, ces résultats ne sont pas applicables à l'homme. Toutes les autres tumeurs observées ont été considérées comme des types courants de tumeurs se produisant spontanément dans les souches utilisées et leur incidence n'a pas augmenté de manière biologiquement importante à la suite du traitement par le bromhydrate de fénotérol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre, eau purifiée, éthanol anhydre, tétrafluoroéthane (HFA 134a).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans en zone climatiques I et II.

6.4. Précautions particulières de conservation

Récipient sous pression : A protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50°C.

Ne pas forcer l'ouverture, percer ou brûler même après usage.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

200 doses en flacon pressurisé (acier) muni d'une valve doseuse.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
100-104 AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS

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

- 34009 360 869 9 9 : 200 doses en flacon (acier) pressurisé.

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

[A 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.