

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
1^{ER} AVRIL 2020

béclométasone
**BECLOSPIN 400 microgrammes/1 ml et 800 microgrammes/2 ml, suspension
pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose**

Modifications de l'AMM

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le 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 et en traitement des enfants âgés de 5 ans ou moins, ayant des épisodes récurrents de sibilances (pour plus de précisions cf. AMM).

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités BECLOSPIN (béclométasone) dans le cadre d'une procédure d'harmonisation européenne des RCP des glucocorticoïdes inhalés par nébulisation, à la demande de la Commission Européenne.

En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant la béclométasone, en juin 2015, l'Italie a notifié au CHMP une procédure de renvoi en vertu de l'article 30 de la directive 2001/83/CE dans l'objectif d'harmoniser les informations des produits dont l'indication thérapeutique, les populations cibles et les recommandations de posologie. Suite à l'avis positif du CHMP, le RCP de BECLOSPIN (béclométasone) a été mis en conformité avec les conclusions du CHMP.

L'indication de BECLOSPIN (béclométasone) initialement limitée aux enfants ayant un asthme persistant sévère a été étendue (cf. annexe) :

- au traitement de l'asthme continu chez l'adulte et de l'asthme léger à modéré chez l'enfant, lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés,
- à l'enfant de moins de 5 ans ayant des épisodes récurrents de sibilances.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications de RCP concernent en particulier les rubriques :

- ▶ 4.1 Indications thérapeutiques
- ▶ 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- ▶ 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- ▶ 4.8. Effets indésirables
- ▶ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme chez l'enfant et l'adulte expose à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ La béclométasone entre dans le cadre d'un traitement de fond de l'asthme.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de la béclométasone est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention 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 et en traitement des enfants âgés de 5 ans ou moins, ayant des épisodes récurrents de sibilances.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme,
- du besoin médical déjà partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques existantes,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,

- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soin, BECLOSPIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par BECLOSPIN est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le nouveau libellé d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : du 27 mars au 1 ^{er} avril 2020 Date d'adoption : 1 ^{er} avril 2020
Présentations concernées	<u>BECLOSPIN 400 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose</u> 20 récipients unidoses polypropylène de 1 ml conditionnés par plaquette de 5 récipients unidoses en sachet (CIP : 34009 369 634 4 3) <u>BECLOSPIN 800 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose</u> 20 récipients unidoses polyéthylène de 2 ml conditionnés par plaquette de 5 récipients unidoses en sachet (CIP : 34009 369 635 0 4)
Demandeur	CHIESI S.A.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale : 06/01/2006 (procédure décentralisée) Rectificatif : 28/02/2017

Ancien RCP de BECLOSPIN 400 µg/2ml	Nouveau RCP de BECLOSPIN 400 µg/2ml
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT BECLOSPIN® 400 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Dipropionate de béclométasone 400 microgrammes Pour 1 ml de suspension. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant. L'asthme persistant sévère se définit 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 supérieur à 30 %. N.B. L'administration de dipropionate de béclométasone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté).</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> 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. Chez l'enfant, les doses recommandées sont de 400 ou 800 microgrammes 2 fois par jour (soit 1 à 2 récipients unidoses de 400 µg/1 ml 2 fois par jour).</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT BECLOSPIN 400 microgrammes suspension pour inhalation par nébuliseur</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Dipropionate de béclométasone anhydre.....400 microgrammes Pour 1 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Suspension pour inhalation par nébuliseur. Suspension blanchâtre</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques BECLOSPIN est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> 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 :</p>

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement, lorsque l'état clinique est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose sera ré-augmentée.

Le contenu d'un récipient unidose entamé doit être utilisé immédiatement ou jeté.

Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

Ce médicament doit être administré par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur) à air comprimé (ou pneumatique). Les appareils ultrasoniques ne sont pas recommandés car ils peuvent ne pas être adaptés pour une administration correcte de ce médicament.

Ne pas injecter.

Utilisation de chaque récipient unidose:

1. Plier le récipient unidose dans les deux sens (voir Figure A).
2. Détacher soigneusement un nouveau récipient unidose de la plaquette en commençant par le haut (Figure B). Les autres récipients unidoses sont à remettre dans le sachet.
3. Agiter vigoureusement le récipient unidose et le retourner de haut en bas afin d'homogénéiser la suspension (figure C).
4. Ouvrir le récipient unidose en tournant la partie supérieure, en veillant bien à toujours le tenir en position verticale (Figure D).
5. Appuyer doucement sur le récipient unidose pour en verser le contenu dans la chambre du nébuliseur (voir Figure E).

- adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 800 à 1 600 microgrammes deux fois par jour, soient 2 à 4 récipients unidoses à nébuliser 2 fois par jour (dose journalière totale : 1600 à 3 200 microgrammes)

- enfants (jusqu'à 11 ans) : 400 à 800 microgrammes deux fois par jour, soit 1 à 2 récipients unidoses à nébuliser 2 fois par jour (dose journalière totale : 800 à 1 600 microgrammes)

Dans la majorité des cas, les doses quotidiennes de 3 200 microgrammes chez l'adulte et l'adolescent et de 1 600 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.

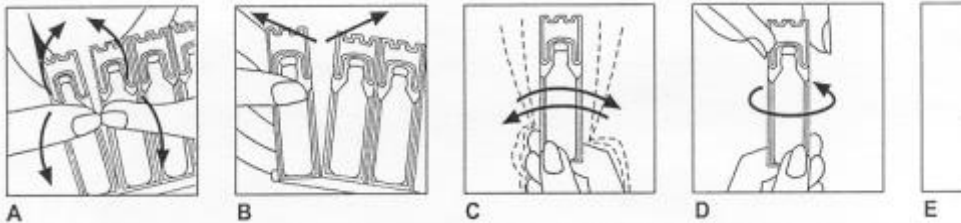
BECLOSPIN doit être administré à l'aide d'un embout buccal ou d'un masque facial adapté relié à un nébuliseur à air comprimé (ou pneumatique) associé à un compresseur.

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).



NE JAMAIS UTILISER UN RECIPIENT UNIDOSE OUVERT

La dose unitaire entamée sera utilisée immédiatement ou jetée.

Utilisation de l'appareil de nébulisation:

Se conformer au mode d'emploi conformément à la notice du fabricant de l'appareil de nébulisation (nébuliseur) utilisé.

Un volume de remplissage de la cuve du nébuliseur de 2 à 4 ml convient pour la plupart des appareils pneumatiques.

La suspension de Béclospin est prête à l'emploi. Néanmoins, s'il s'avère nécessaire de diluer la dose unitaire pour obtenir un volume final adapté au nébulisateur utilisé et à la durée de la séance de nébulisation recommandée, seule une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % devra être utilisée.

Dans le cas général, le contenu de la cuve nébuliseur est pulsé par un débit d'oxygène (4 à 8 litres/minutes) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

Après inhalation, la suspension inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Se rincer la bouche après inhalation du produit et se rincer le visage en cas d'utilisation d'un masque facial.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue aux corticoïdes ou aux excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient un corticoïde. Il constitue un traitement de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement et quotidiennement et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Il n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée ou à soulager un épisode aigu de dyspnée ou de gêne respiratoire. Dans ces situations il faut avoir recours à un bronchodilatateur β -2 mimétique d'action rapide et de courte durée. Il conviendra d'en informer le patient et de lui prescrire le médicament adapté à cet

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 β -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 β -2 agonistes inhalés de courte durée d'action, est le signe d'une détérioration du contrôle de l'asthme. Si le patient

effet en lui recommandant de le garder à disposition en permanence comme traitement de secours immédiat en cas de survenue de symptômes aigus.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur β -2 mimétique 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 ré-évaluée.

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 de contrôles antidopage.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumopédiatre peut être requis.

La mise en route d'une corticothérapie par voie inhalée chez les patients ayant reçu une corticothérapie systémique prolongée ou à fortes doses ne dispense pas des précautions nécessaires pour le sevrage ou la réduction d'une corticothérapie systémique. La réduction de la posologie des corticoïdes oraux sera réalisée progressivement en respectant des paliers successifs selon les recommandations conventionnelles. La freination de la fonction corticosurrénalienne peut persister plusieurs semaines.

Comme avec toute corticothérapie inhalée, une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente.

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.

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

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 béclométazone 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-hypophysio-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 béclométazone 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 béclométazone 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 béclométazone inhalée.

La prudence est requise chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire évolutive ou latente ou d'autres types d'infections. Les patients

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.

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'oeil, 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.

Population pédiatrique

La décision d'instaurer un traitement inhalé par dipropionate de béclométhasone 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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence, comme avec tous les corticoïdes, un effet tératogène variable selon les espèces.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la béclométasone au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les problèmes néonataux décrits avec la corticothérapie par voie générale (retard de croissance intra-utérin, insuffisance surrénale néonatale) n'ont pas été rapportés, à ce jour, lors d'une administration de corticoïdes par cette voie d'administration.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

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 béclométasone subit un métabolisme pré-systémique très rapide par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut pas être exclu. La prudence et une surveillance adaptées 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 béclométasone en inhalation. Un éventuel effet sur le développement du fœtus après inhalation d'une forte dose de dipropionate de béclométasone 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 béclométasone pour la mère. Si le traitement s'avère nécessaire au cours de

Allaitement

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

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

Beclospin n' a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme avec tout autre traitement inhalé, une toux, ou rarement un bronchospasme avec survenue d'une dyspnée aiguë peut survenir pendant l'administration. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Fréquemment possibilité de survenue de candidose oropharyngée (muguet). 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. Elle peut être prévenue par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.

la grossesse, la dose efficace la plus faible de dipropionate de béclométazone devra être utilisée.

Les nouveau-nés et nourrissons nés de mère ayant reçu des doses significatives de dipropionate de béclométazone 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 béclométazone et ses métabolites soient excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, à la dose thérapeutique de dipropionate de béclométazone, 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 béclométazone peut être utilisé pendant l'allaitement. Il est cependant préférable, en cas d'inhalation d'une forte dose de dipropionate de béclométazone, 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 béclométazone 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 beclométasone 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 oedème des paupières, du visage, des lèvres et de la gorge (oedème de Quincke) ont été signalés.

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

Possibilité de survenue de gêne pharyngée, dysphonie, de raucité de la voie, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.

Quelques cas d'irritation du visage après l'administration de corticoïdes inhalés à l'aide d'un masque facial ont été décrits. Il est recommandé de rincer le visage à l'eau après utilisation d'un masque facial.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (voir rubrique 4.4). Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de cataracte et de glaucome, 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 l'enfant et le sujet âgé.

Des réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire, prurit et érythème et œdème de Quincke) ont été rapportées avec la béclométasone inhalée.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

1 Troubles psychiatriques :

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

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques réalisés avec la béclométasone 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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-œdème, 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**	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 :

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

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 ré-évaluation thérapeutique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique

Les effets systémiques des corticoïdes inhalés (tels que le dipropionate de béclométazone) 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 : www.ansm.sante.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-hypophysio-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-hypophysio-surrénalien. Dans ce cas, il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique d'urgence. La fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est rétablie dans la majorité des cas en 1 à 2 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: R03BA01 (R: système respiratoire)

Le dipropionate de béclométhasone est un corticoïde administré par voie inhalée, il exerce un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses des voies respiratoires. Son effet freinateur sur l'axe hypophysosurrénalien se manifeste à une posologie égale ou supérieure à 2000 µg par 24 heures.

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 3200µg, sans différence significative entre les deux doses. Il n'a pas été rapporté d'effet significatif sur les taux de cortisol sérique du matin après administration par nébulisation de doses de 1 600 et 3 200 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 béclométhasone 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 béclométasone 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 étaient 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 béclométasone nébulisé sur le métabolisme osseux a été confirmé (Delacourt et al, 2003).

Episodes de sifflements bronchiques :

Le dipropionate de béclométasone 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 béclométasone 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 ($61,0 \pm 24,83$ [SD]). Il n'a pas été retrouvé de différence comparativement au groupe traité par dipropionate de béclométasone en nébulisation et salbutamol, tous deux administrés en

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après inhalation, le dipropionate de béclométhasone absorbé directement par les poumons est rapidement métabolisé, au niveau hépatique, en monopropionate de 17-béclométhasone puis en son dérivé alcoolique inactif.

Après administration de dipropionate de béclométhasone par inhalation, une faible proportion de la dose est inhalée et atteint les voies respiratoires, la majeure partie de la dose étant retenue dans la bouche puis avalée et éliminée par les fèces. L'activité pharmacologique et le devenir métabolique du dipropionate de béclométhasone administré par voie inhalée diffèrent, selon que l'absorption se produit au niveau pulmonaire ou gastro-intestinal. La fraction de la dose de dipropionate de béclométhasone inhalé directement absorbée par les poumons dans la circulation sanguine est rapidement métabolisée au niveau hépatique pour donner le 17-monopropionate de 17-béclométhasone puis son dérivé alcoolique inactif, avant excrétion sous forme de métabolites dans la bile et les urines. Le degré de biotransformation pulmonaire du dipropionate de béclométhasone est limité.

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 déglutie est négligeable. Le principal métabolite actif circulant, le 17-MPB, résulte de la déposition pulmonaire et de l'absorption digestive de la fraction déglutie.

La biodisponibilité du DPB administré par voie orale est négligeable, mais environ 40 % de la partie déglutie 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

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, la toxicité du dipropionate de béclométazone 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

Laurate de sorbitan,

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 béclométazone 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 béclométazone 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 béclométazone 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 béclométazone.

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

polysorbate 20,
chlorure de sodium,
eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture du sachet protecteur, les doses peuvent être conservées maximum 3 mois dans le sachet.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en récipient unidose (PE); boîte de 20 récipients unidoses conditionnés par plaquette de 5 récipients unidoses en sachet.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

(Voir rubrique 4.2).

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.

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

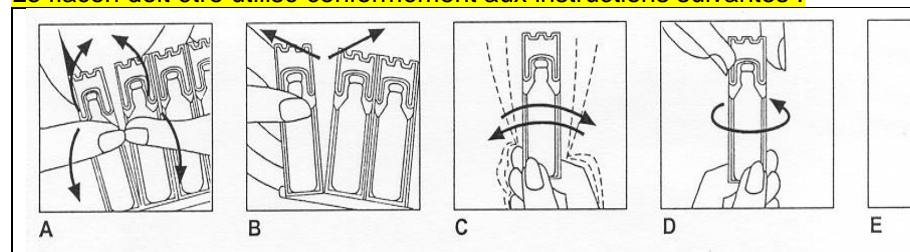
Chaque récipient en polyéthylène contient 1 ml (BECLOSPIN 400 microgrammes) de suspension pour inhalation par nébuliseur.

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.

<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE CHIESI SA 11, avenue Dubonnet 92400 Courbevoie</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 369 634-4: 1 ml en récipient unidose (PE); boîte de 20.</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [A compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [A compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p>	<p>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).</p> <p>4. Ouvrir le récipient en tournant la partie supérieure, comme indiqué par la flèche ci-dessus (Figure D).</p> <p>5. Appuyer doucement sur le récipient pour en verser le contenu dans le réservoir du nébuliseur (Figure E).</p> <p>Le récipient doit être ouvert immédiatement avant l'administration. Le récipient de 400 microgrammes est à usage unique. 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.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE CHIESI SA 17 AVENUE DE L'EUROPE 92270 BOIS-COLOMBES</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 3400936963443 : 1 ml en récipient unidose (PE); boîte de 20 récipients unidoses conditionnés par plaquette de 5 récipients unidoses en sachet</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 06 janvier 2006 Date de dernier renouvellement: 06 janvier 2011</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Septembre 2017</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p>
---	---

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES
Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
Liste I

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES
Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
Liste I

Ancien RCP de BECLOSPIN 800 µg/2ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
 BECLOSPIN® 800 microgrammes/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
 Dipropionate de béclométasone 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 en récipient unidose.

4. DONNEES CLINIQUES
4.1. Indications thérapeutiques
 Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.
 L'asthme persistant sévère se définit 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 supérieur à 30 %.
 N.B. L'administration de dipropionate de béclométasone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté).

[...]

Autres rubriques : idem BECLOSPIN 400 µg/1 ml

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
 3400936963504 : 2 ml en récipient unidose (PE); boîte de 20.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
 [A compléter ultérieurement par le titulaire]

Nouveau RCP de BECLOSPIN 800 µg/2ml, RCP de Sept 2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
 BECLOSPIN 800 microgrammes/2ml suspension pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
 Dipropionate de béclométasone anhydre800 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).

[...]
Autres rubriques : idem BECLOSPIN 400 µg/1 ml

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
3400936963504 : 2ml en récipient unidose (PE) ; boîte de 20 récipients unidoses conditionnés par plaquette de 5 récipients unidoses en sachet

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

<p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [A compléter ultérieurement par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p> <hr/> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I</p>	<p>Date de première autorisation : 06 janvier 2006 Date de dernier renouvellement : 06 janvier 2011</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Septembre 2017</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p> <hr/> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I</p>
---	--