

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Nom commercial: BREQUAL® 50µg/100µg. BREQUAL® 50µg/250µg. BREQUAL® 50µg/500µg. DCI: salmétérol/propionate de fluticasone. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Dans chaque capsule à inhaler : **Principe actif :** BREQUAL® 50µg/100µg : xinafoate de salmétérol ...72,50 µg (équivalent à 50 µg salmétérol) propionate de fluticasone...100µg. BREQUAL® 50µg/250µg: xinafoate de salmétérol...72,50 µg (équivalent à 50 µg salmétérol) propionate de fluticasone...250µg. BREQUAL® 50µg/500µg: xinafoate de salmétérol...72,50 µg (équivalent à 50 µg salmétérol) propionate de fluticasone...500µg. **Excipients à effet notoire :** BREQUAL® 50µg/100µg: Lactose ...12 ,35 mg. BREQUAL® 50µg/250µg: Lactose ...12 ,20 mg. BREQUAL® 50µg/500µg: Lactose ...11 ,95 mg **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Capsule contenant de la poudre à inhaler. Poudre blanche ou blanchâtre dans une capsule transparente. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1 Indications Thérapeutiques:** Indiqué pour le traitement symptomatique et pour le contrôle des symptômes de l'asthme. Administré dès le troisième stade selon l'approche par augmentation progressive du traitement de l'asthme. Il diminue les symptômes et la fréquence des crises de la BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive) sévère et modérée. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie / Fréquence et durée d'administration : BREQUAL® est administré uniquement par voie inhalée. Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, BREQUAL® doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés. Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de BREQUAL® est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. **Asthme :** Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace contrôlant les symptômes. Lorsque les symptômes sont contrôlés par deux prises par jour de BREQUAL®, BREQUAL® administré une fois par jour peut être évalué étant une posologie minimale efficace. Le dosage de BREQUAL® qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de sa maladie. Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée, le remplacement du traitement par BREQUAL® à la posologie thérapeutique équivalente de corticoïde peut contrôler l'asthme. Chez des patients asthmatiques correctement contrôlés uniquement par les corticoïdes inhalés, le remplacement du traitement par BREQUAL® peut maintenir le contrôle de l'asthme et permet une réduction de la posologie de corticoïdes. **Posologie préconisée :** **Enfants de 4 ans et plus :** 1 inhalation 2 fois par jour (50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone). Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour. **Adolescents de 12 ans et plus :** BREQUAL® 50µg/100µg : 1 inhalation 2 fois par jour (50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone) ou BREQUAL® 50µg/250µg : 1 inhalation 2 fois par jour (50 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone) ou BREQUAL® 50µg/500µg : 1 inhalation 2 fois par jour (50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone). **Adultes de 18 ans et plus :** Une dose double de BREQUAL® pendant 14 jours chez l'adulte a une sécurité et une tolérance comparables à un dosage régulier deux fois par jour et peut être considéré lorsque les patients ont besoin d'un traitement de corticostéroïde inhalé à court terme supplémentaire (jusqu'à 14 jours) tel qu'indiqué dans les recommandations du traitement de l'asthme. **Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO):** La posologie préconisée chez les patients adultes est de 1 inhalation de 50/250 microgrammes-50/500 microgrammes salmétérol/propionate de fluticasone deux fois par jour. La dose maximale recommandée de BREQUAL® étant 50/500 microgrammes deux fois par jour, a permis de réduire la mortalité

toutes causes confondues (voir 5.2 Études cliniques). **Mode d'administration** : BREQUAL® est utilisé uniquement par la voie inhalée. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale/hépatique** : Aucune modification de dosage n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : aucune donnée n'existe sur l'administration de BREQUAL® chez les enfants âgés moins de 4 ans. **Population gériatrique** : Aucune modification de dosage n'est nécessaire. **4.3 Contre-indications** : BREQUAL® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un de ses composants (voir rubrique 6.1 Liste des excipients). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : L'adaptation d'un traitement anti asthmatique se fait par stade, en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire. BREQUAL® n'est pas recommandé pour le traitement d'un asthme léger. BREQUAL® ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus de l'asthme qui nécessite un traitement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée (par ex. salbutamol). Le patient sera informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition son médicament de la crise d'asthme. Une augmentation de la fréquence d'utilisation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin. Si c'est possible, les bêta-agonistes à longue durée d'action doivent être utilisés pour une durée minimale nécessaire pour le contrôle des symptômes de l'asthme, Après l'arrêt des bêta-agonistes, un traitement d'entretien de fond doit être initié pour maintenir le contrôle. Une détérioration soudaine et/ou progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et par conséquent, nécessite une consultation médicale. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. En cas d'absence d'un contrôle suffisant par le BREQUAL®, le médecin doit examiner encore une fois le patient. Un traitement par les bêta-agonistes à longue durée d'action ne doit être débuté ni au cours d'une exacerbation, ni au cours d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme. En cas d'association des exacerbations avec les infections chez les patients asthmatiques ou bien atteints de BPCO, l'instauration d'une corticothérapie et d'une antibiothérapie doit être envisagée. Chez les patients asthmatiques, le traitement par BREQUAL® ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation, la dose thérapeutique doit être réduite graduellement sous observation médicale. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical. **Les preuves sur les avantages d'une posologie plus élevée que 50/500 microgrammes deux fois par jour dans le traitement de la BPCO sont insuffisantes.** Au cours des études menées chez des patients avec BPCO et traités par BREQUAL®, une augmentation du nombre de cas de pneumonie a été rapportée (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables). Les médecins doivent rester vigilants au développement possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO étant donné que les signes cliniques de ces infections se superposent souvent avec ceux d'une exacerbation. Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, BREQUAL® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. BREQUAL® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de thyrotoxicose. Les effets cardiovasculaires comme l'augmentation de la pression artérielle systolique et le rythme cardiaque peuvent être constatés quelquefois pour tous les médicaments sympathomimétiques, particulièrement au cours de l'administration d'une dose plus élevée que la posologie thérapeutique. BREQUAL® doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire. Tous les médicaments sympathomimétiques peuvent occasionner une diminution transitoire du taux sérique de

potassium à des doses plus élevées que la posologie thérapeutique. BREQUAL® doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une tendance d'hypokaliémie. La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale (voir rubrique 4.9 Surdosage). Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau Cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Il est important que la dose de corticostéroïde inhalée soit réduite à la dose minimale conduisant à un contrôle efficace de l'asthme. Dans certains cas, il est important de noter la possibilité de survenue d'un trouble de la réponse surrénalienne et une corticothérapie seule et adaptée doit être envisagée (voir rubrique 4.9 Surdosage). La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. Quelques patients peuvent montrer une sensibilité plus forte pour une corticothérapie inhalée par rapport aux autres patients. En raison de possibilité de réponse surrénalienne insuffisante, les patients chez qui leur traitement par corticothérapie par voie orale est remplacé par propionate de fluticasone inhalée doivent être surveillé de plus près avec un contrôle régulier de la fonction de la surrénale. L'arrêt des corticostéroïdes systémiques, nécessite une période de plusieurs mois pour améliorer les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En cas de stress et de crises d'asthme sévères, les patients qui avaient cessé leur traitement par les corticoïdes systémiques doivent être avisés de reprendre leur traitement oral et consulter immédiatement leur médecin. Au cours du remplacement par propionate de fluticasone inhalée, la dose des corticoïdes systémiques doit être graduellement diminuée et les patients doivent être sensibilisés de porter leur carte personnelle de corticothérapie en cas de besoin du traitement lors d'une crise d'asthme sévère. Des glycémies élevées ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques. Des problèmes respiratoires associés à un asthme (qui peut être sévère et quelquefois fatal), ont été constatés lors de la prise de bêta-agonistes à longue durée d'action. Au cours d'une étude clinique à grande échelle, nommée SMART« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial », salmétérol ajouté au traitement standard (un composant de salmétérol-propionate de fluticasone) a été comparé au placebo et les données de cette étude ont indiquées une augmentation significative de la mortalité liée à l'asthme chez des patients traités par le salmétérol. Les données provenant de cette étude semblent indiquer que les patients afro-américains présentent un risque d'événements respiratoires graves ou d'évolution fatale accrue lorsqu'ils utilisent du salmétérol, par rapport au placebo. On ignore si ceci est dû à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. L'étude SMART n'était pas conçue pour déterminer si l'administration concomitante de corticothérapie inhalée augmente le risque de mortalité dû à l'asthme. (Voir rubrique 5.1 Propriétés Pharmacodynamiques). L'administration d'une préparation en associant un bêta-agoniste à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé est recommandée chez les enfants et les adolescents déjà sous traitements séparés afin d'améliorer l'observance du traitement et l'adhésion du patient. Chaque dose de BREQUAL® contient 12.35 milligrammes de lactose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réactions chez les sujets ayant une intolérance au lactose. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Les bêtabloquants, sélectifs ou non, doivent être évités sauf nécessiter absolue. L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques peut avoir un effet additif. Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de

fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage pré systémique important et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible. Néanmoins, une étude d'interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale, a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4) augmentait de plusieurs centaines de fois la concentration plasmatique de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée de la concentration en cortisol plasmatique. Au cours de l'utilisation après la mise sur le marché, des interactions cliniquement significatives liées à des effets systémiques des corticoïdes y compris le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportées chez les patients recevant du propionate de fluticasone intranasale ou inhalée avec ritonavir. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie. Au cours des études, une augmentation minime (érythromycine) et faible (kétoconazole) de l'exposition systémique de propionate de fluticasone est démontrée par les autres inhibiteurs de cytochrome P450 3A4 sans une réduction significative de la concentration sérique du cortisol. Néanmoins la prudence est nécessaire en cas d'utilisation concomitante de propionate de fluticasone avec les puissants inhibiteurs de cytochrome P450 3A4 (par ex. kétoconazole) en raison d'une augmentation du potentiel de l'exposition systémique. Au cours d'une étude d'interaction médicamenteuse, l'administration systémique simultanée de kétoconazole et de salmétérol a entraîné une augmentation significative de la concentration plasmatique du salmétérol (C<sub>max</sub> multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 15), ceci peut prolonger l'intervalle de QTc (voir rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques). La prudence est nécessaire en cas d'utilisation concomitante de salmétérol avec les puissants inhibiteurs de cytochrome P450 3A4 (par ex. kétoconazole). L'administration simultanée de ketoconazole et de salmétérol devra être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par du salmétérol. Il existe probablement un risque similaire d'interaction avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télichromycine, le ritonavir).

**4.6 Grossesse et allaitement : Recommandation générale :** Catégorie de grossesse : C. **Femmes en âge de procréer/Contraception :** Aucune donnée n'est disponible à propos des effets de BREQUAL® sur les méthodes de la contraception. **Grossesse :** Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation lors de la grossesse. Les études de reproduction menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec ces médicaments seuls ou en association ont révélé les effets fœtaux attendus à des niveaux d'exposition systémique excessifs de bêta 2-adrénergiques et glucocorticoïdes puissants. L'utilisation du médicament au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Une expérience clinique large avec ces médicaments, chez les femmes enceintes, n'a pas démontré une évidence d'effets fœtaux à des doses thérapeutiques. Aucun potentiel de génotoxicité n'a pu être démontré pour xinafoate de salmétérol et pour propionate de fluticasone. **Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue. Allaitement :** L'expérience sur l'utilisation de xinafoate de salmétérol et de propionate de fluticasone pendant la grossesse et l'allaitement est insuffisante. De préférence, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement. Salmétérol

passé dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques de salmétérol et de propionate de fluticasone, inhalés aux doses thérapeutiques, sont très faibles et, par conséquent, les concentrations dans le lait maternel humain sont probablement faibles. Ceci est soutenu par des études sur des animaux en lactation, dans lesquelles on a mesuré de faibles concentrations de médicaments dans le lait. **Reproduction / Fertilité** : Aucune donnée n'est disponible. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets de BREQUAL® sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **4.8 Effets Indésirables** : Comme BREQUAL® contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, on peut s'attendre à rencontrer le type et la gravité des effets indésirables associés à chaque composant. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation. Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et un bronchospasme paradoxal peuvent être constatés à la suite de l'inhalation. Ceci doit être traité immédiatement par un broncho-dilatateur inhalé à action rapide et de courte durée. Le traitement par salmétérol/propionate de fluticasone doit être immédiatement arrêté, le patient doit être examiné et une thérapeutique alternative doit être débutée si nécessaire. Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous : Classification de l'incidence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1000$ ) et Très rare y compris rapport isolé ( $< 1/10000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences « très fréquent » et « fréquent » sont issues des essais cliniques. Les fréquences « rare » et « très rare » sont issues des rapports spontanés. **Infections et infestations** : Fréquent : Candidose buccale et pharyngée, pneumonie, bronchite. **Troubles du système immunitaire** : Peu fréquent : Réactions cutanées d'hypersensibilité. Très rare : Angioedème (principalement œdème facial et Oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme), Réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique. **Affections endocriniennes** : Très rare : Syndrome de Cushing, un tableau Cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : Hypokaliémie. Très rare : Hyperglycémie. **Troubles psychiatriques** : Très rare : Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants). Fréquence indéterminée : Dépression, agitation (principalement chez les enfants). **Troubles du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Tremblements. **Troubles oculaires** : Très rare : Cataracte, glaucome. **Troubles cardiaques** : Fréquent : Palpitations. Peu fréquent : Tachycardie. Très rare : Arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles). **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Très fréquent : Nasopharyngite. Fréquent : Gêne pharyngée, raucité de la voix/dysphonie, sinusite, pneumonie (patients avec BPCO). Très rare : Bronchospasme paradoxal. **Affections de la peau et de ses annexes** : Fréquent : Contusions. **Troubles des tissus musculo-squelettique et conjonctifs** : Fréquent : Crampes musculaires, fractures traumatiques. Très rare : Arthralgies, myalgies. **Pharmacovigilance** : La notification des effets indésirables suspectés est très importante après la mise sur le marché d'un médicament, cela permet de poursuivre continuellement l'étude de la balance bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent rapporter tout effet indésirable suspecté aux laboratoires ABDI IBRAHIM REMEDE PHARMA : Fax pharmacovigilance : 021 31 44 83 et / ou mail : [pharmacovigilance@airpdz.com](mailto:pharmacovigilance@airpdz.com) **4.9 Surdosage et traitement** : *Signes et symptômes* Les informations sur le surdosage

avec BREQUAL<sup>®</sup>, salmétérol et/ou propionate de fluticasone sont citées ci-dessous : Les symptômes et les signes d'un surdosage au salmétérol sont des tremblements, des céphalées, une tachycardie, une élévation de la pression artérielle systolique et une hypokaliémie qui sont typiques de l'hyperstimulation bêta 2-adrénergique. L'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours. En cas d'une administration prolongée de BREQUAL<sup>®</sup> à des doses supérieures à celles approuvées, une suppression significative de la fonction surrénalienne peut être constatée. Il y a eu rarement des rapports de crise aiguë surrénalienne, particulièrement chez des enfants exposés à des doses supérieures à celles approuvées pour de longues durées (quelques mois ou années). Une hypoglycémie associée à une perte de conscience et/ou convulsions peut être observée. Des crises aiguës surrénaliennes peuvent être induites par un choc traumatique, une intervention chirurgicale, une infection ou une réduction rapide de la dose de propionate de fluticasone. Les patients doivent être informés de ne pas utiliser BREQUAL<sup>®</sup> à des doses supérieures à celles approuvées. Le traitement doit être régulièrement évalué et la posologie doit être la dose effective minimale permettant le contrôle de la maladie (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). *Traitement* Les antidotes de choix sont les agents bêtabloquants cardio-sélectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme. Si le traitement par BREQUAL<sup>®</sup> doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux bêta-2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques :** Code d'ATC: R03AK06. Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes. **Mécanisme d'action :** BREQUAL<sup>®</sup> contient du salmétérol et du propionate de fluticasone avec différent mécanisme d'action. BREQUAL<sup>®</sup> peut offrir un traitement convenable pour les patients traités concomitamment par bêta-agoniste et corticostéroïde inhalés. Les mécanismes d'action de ces deux agents actifs sont donnés ci-dessous : **Salmétérol :** Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur. Les propriétés pharmacologiques du salmétérol préviennent plus effectivement la bronchoconstriction due à l'histamine. Le salmétérol produit une broncho-dilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les bêta -2 mimétiques de courte durée d'action administrée aux posologies usuelles. Les tests *in vitro* ont démontrés que le salmétérol est un inhibiteur puissant et de longue durée de la libération des médiateurs par les mastocytes dans les poumons, tels que l'histamine, leucotriène et prostaglandine D2. Chez l'homme, salmétérol inhibe les réponses précoces et tardives contre les allergènes inhalés ; ce dernier, persiste 30 heures après une dose unique, même après que l'effet bronchodilatateur n'est plus évident. La dose unique de salmétérol diminue l'hyperréactivité bronchiale. Ceux-ci indiquent que le salmétérol ait aussi une activité non bronchodilatatrice, mais l'interprétation clinique de cette activité n'est pas bien clarifiée. Ce mécanisme est différent de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes. **Propionate de fluticasone :** Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau des poumons. Les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale. Au cours du traitement chronique par propionate de fluticasone inhalé, la libération journalière de

l'hormone adrénocorticale reste en générale dans les limites normales même aux doses maximales recommandées chez les enfants et les adultes. Après le remplacement des autres corticoïdes inhalés par propionate de fluticasone inhalé, la libération journalière de l'hormone adrénocorticale est améliorée graduellement malgré l'utilisation actuelle ou passée des corticoïdes oraux épisodiques, Par conséquent, il y a retour de la fonction surrenale normale par propionate de fluticasone inhalé. Pendant le traitement chronique, la réserve surrenalienne est normale par le test de stimulation. Cependant, il ne faut pas oublier qu'un syndrome surrenalien résiduel lié au traitement précédant peut se poursuivre pendant un temps important (voir la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'utilisation).

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques :** L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des principes actifs administrés séparément. La pharmacocinétique de chaque constituant peut donc être considérée séparément. Au cours d'une étude contrôlée croisée vs placebo, l'administration simultanée de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) et d'un inhibiteur de CYP3A4 kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) chez 15 sujets sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique du salmétérol (Cmax multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 15). L'administration d'un dosage répétitif n'a pas montré une augmentation de l'accumulation du salmétérol. L'administration concomitante du salmétérol et de kétoconazole est arrêtée en raison de palpitations accompagnées par la prolongation de l'intervalle QT ou tachycardie sinusale chez trois sujets. Aucun effet cliniquement significatif n'a été mis en évidence sur la fréquence cardiaque, le taux de potassium sanguin et l'intervalle QT par l'administration concomitante du salmétérol et de kétoconazole chez les autres 12 sujets. (Voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

**Absorption : Salmétérol :** Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol suite aux difficultés techniques rencontrées dans le dosage du produit dans le plasma car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 pg/ml) après administration par voie inhalée. Après l'administration régulière de xinafoate de salmétérol, l'acide hydroxy xinafoate peut être détecté dans la circulation systémique et la concentration d'équilibre est atteinte à environ 100ng/ml. Ces concentrations sont 1000 fois plus faibles que les concentrations d'équilibre observées au cours des études de toxicité. Aucun effet néfaste n'est constaté au cours de l'utilisation régulière de longue durée (plus de 12 mois) chez des patients avec obstruction des voies respiratoires.

**Propionate de fluticasone :** La biodisponibilité absolue d'une dose unitaire de propionate de fluticasone inhalée est calculée par la comparaison des données pharmacocinétiques de l'administration intraveineuse et inhalation entre les études et dans les études. La biodisponibilité absolue d'une dose unitaire de propionate de fluticasone inhalée chez les volontaires sains a été calculée pour propionate de fluticasone Accuhaler/Diskus (7.8%), propionate de fluticasone Diskhaler (9.0%), propionate de fluticasone Evohaler (10.9%), salmétérol- propionate de fluticasone Evohaler (5.3%) et salmétérol- propionate de fluticasone Accuhaler/Diskus (5.5%). L'exposition systémique de propionate de fluticasone était moindre chez les patients avec asthme et BPCO. L'absorption systémique est principalement par les poumons et elle est rapide au début et puis elle se ralentit. Le dosage inhalé restant peut être avalé, mais la quantité avalée n'a pas beaucoup de contribution à l'exposition systémique en raison de sa solubilité faible dans l'eau et son élimination pré-

systémique se résultant en une biodisponibilité orale moins de 1%. L'exposition systémique est linéairement augmentée par une élévation du dosage inhalé. **Distribution : Salmétérol :** La liaison aux protéines plasmatiques du salmétérol est de 96%. **Propionate de fluticasone :** La liaison aux protéines plasmatiques du propionate de fluticasone est de 91%. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est important. **Biotransformation : Salmétérol :** Une étude *in vitro* a démontré que le salmétérol est en majorité métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) en  $\alpha$ -hydroxy salmétérol (oxydation aliphatique). **Propionate de fluticasone :** Le propionate de fluticasone est principalement métabolisé par le cytochrome P450 enzyme CYP3A4 en acide carboxylique inactif et il est éliminé très rapidement de la circulation systémique. En cas de l'utilisation simultanée du propionate de fluticasone avec les agents inhibiteurs de CYP3A4, la prudence est nécessaire pour une élévation de l'exposition systémique du propionate de fluticasone. **Élimination : Salmétérol :** La demi-vie terminale est de 5.5 heures. Le salmétérol est éliminé à 60% dans les selles et 25% par les urines. **Propionate de fluticasone :** L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150ml/min) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (<0.2%) et moins de 5% est principalement sous forme de métabolites. **Caractéristiques chez des populations particulières : Insuffisance rénale/hépatique :** Aucune donnée n'est disponible. **Groupes d'âge :** L'analyse pharmacocinétique de population a été conduite en utilisant les données obtenues des patients avec l'asthme (9 études cliniques pour propionate de fluticasone (PF) et 9 études cliniques pour salmétérol) et celle-ci a montré les résultats suivants : - L'exposition au PF était plus élevée par l'administration de salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes) comparée à PF administré en monothérapie (100 microgrammes) chez les adolescents et les adultes (proportion 1.52 [IC à 90% 1.08, 2.13]) et les enfants (proportion 1.20 [IC à 90% 1.06, 1.37]). - L'exposition au PF était plus élevée chez les enfants recevant salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes) comparée à celle chez les adolescents et les adultes (proportion 1.63 [IC à 90% 1.35, 1.96]). - La signification clinique de ces données n'est pas connue, mais au cours des études de 12 semaines aucune différence n'était observée sur les effets de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans les comparaisons de salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes) et de PF (100 microgrammes) chez les adolescents, les adultes et les enfants. La comparaison de l'administration du dosage plus élevé de salmétérol/propionate de fluticasone en étant 50/500 microgrammes et le dosage équivalent de PF administré en monothérapie a démontré une exposition similaire de PF. - L'exposition au salmétérol était plus élevé chez les enfants (proportion 1.23 [IC à 90% 1.10, 1.38]) comparés aux adolescents et aux adultes recevant salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes). - La signification clinique de ces données n'est pas connue, mais au cours des études de 12 semaines aucune différence n'était observée sur les effets cardiovasculaires ou tremblement chez les adolescents, les adultes et les enfants. **Études cliniques : Études cliniques conduites avec le salmétérol : Asthme : Étude Multicentrique Salmétérol Recherche sur l'Asthme (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (SMART)** est une large étude conduite en Amériques comparant la sécurité du salmétérol versus placebo, associé au traitement standard. Il n'existe pas une différence significative pour le critère d'évaluation principal (le nombre combiné de décès pour cause respiratoire et d'événements d'origine respiratoire menaçant le pronostic vital). Cette étude a démontré une augmentation significative dans le nombre de décès pour cause asthmatique chez les patients recevant salmétérol (pendant 28 semaines, 3 décès sur 13179 patients dans le groupe placebo par rapport à 13 décès sur 13176 patients dans le groupe salmétérol).

Cette étude n'était pas conçue pour évaluer les effets de l'administration concomitante de corticostéroïde inhalée. Mais les analyses en sous-groupe n'ont pas démontré une différence significative entre les groupes pour les décès pour cause d'asthme chez des patients utilisant corticostéroïde inhalée au début (3/6138 dans le groupe placebo versus 4/6127 dans le groupe salmétérol). Le nombre des décès pour cause d'asthme dans les groupes qui n'ont pas utilisé de corticostéroïde inhalée était 9/7049 dans le groupe salmétérol et 0/7041 dans le groupe placebo. De plus, une méta-analyse de 42 études comprenant 8030 patients dans le groupe de salmétérol-PF et 7925 dans le groupe de propionate de fluticasone, n'a pas démontré une différence statistiquement significative entre salmétérol-PF et propionate de fluticasone par rapport aux événements sévères respiratoires ou admission à l'hôpital due à l'asthme. Études cliniques conduites avec **salmétérol/fluticasone poudre pour inhalation : Asthme** : Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL) réalisée chez 3416 patients, atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de salmétérol/ fluticasone 100 microgrammes poudre pour inhalation à une corticothérapie inhalée seule afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total\*\* ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. Le contrôle devait être maintenu pendant au moins 7 des 8 dernières semaines de traitement. Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

- 71% des patients traités par salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation ont obtenu un \*« Bon contrôle » de l'asthme comparativement à 59% des patients traités par un corticoïde inhalé seul.
- 41% des patients traités par salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation ont atteint un \*\*« Contrôle total » de l'asthme comparé à 28% des patients traités par un corticoïde inhalé seul. Ces effets étaient constatés plus rapidement et à moindre dose de corticoïde inhalée par salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation que par un corticoïde inhalé seul. Les autres résultats de GOAL étaient les suivants :

- Le taux des exacerbations était diminué de 29% par salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation comparativement à un traitement par un corticoïde inhalé seul.
- L'atteinte du « Bon contrôle » et du « Contrôle total » de l'asthme a augmenté la qualité de vie. Après le traitement par salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation, 61% des patients avaient rapporté que leur qualité de vie avait été « légèrement perturbée » ou avait été « sans aucune perturbation ». Cet effet était 8% au début et il avait été mesuré par une échelle de qualité de vie spécifique pour l'asthme.

\*Bon contrôle de l'asthme : symptômes occasionnels ou utilisation occasionnelle d'un bronchodilatateur bêta -2 agoniste de courte durée d'action, ou fonction pulmonaire inférieure à 80% des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

\*\*Contrôle total de l'asthme: pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, fonction pulmonaire supérieure ou égale à 80% des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

Deux autres études ont comparé l'administration du corticoïde inhalé seul et salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation. Elles ont démontré une amélioration des fonctions pulmonaires, une augmentation du pourcentage des jours sans symptômes, une réduction de l'utilisation d'un médicament de secours et 60% de diminution du dosage de corticoïde inhalé par salmétérol/fluticasone poudre pour inhalation en comparaison au traitement par corticoïde inhalé seul, tandis que le contrôle de l'inflammation sous-jacente des voies aériennes, mesuré par biopsie bronchique et lavage broncho-alvéolaire, a été maintenu. D'autres études ont montré que le traitement par l'association salmétérol / fluticasone en poudre à inhaler améliore considérablement les symptômes de l'asthme, la fonction

pulmonaire et réduit l'utilisation de médicaments de secours comparativement au traitement avec les O2 médicaments séparés et placebo. Les résultats de l'étude GOAL montrent que les améliorations observées avec l'association salmétérol / fluticasone Poudre à inhaler, sur ces critères, sont maintenues sur au moins 12 mois. **BPCO** : Les patients atteints de BPCO symptomatiques sans restriction avec une réversibilité de plus de 10% aux bêta2-agonistes à action de courte durée : Les études à 6 mois contrôlées versus placebo, ont démontré que l'utilisation régulière de salmétérol/ fluticasone poudre pour inhalation 50/250 microgrammes et 50/500 microgrammes avait rapidement et significativement amélioré les fonctions pulmonaires et qu'elle avait significativement diminué la dyspnée et l'utilisation des médicaments de secours ainsi que l'amélioration significative de l'état de santé des patients. Les patients atteints de BPCO symptomatique qui ont démontré moins de 10% de réversibilité aux bêta2-agonistes à courte durée d'action : Les études à 6 et à 12 mois contrôlées versus placebo, ont démontré que l'utilisation régulière de salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler 50/500 microgrammes avait rapidement et significativement amélioré les fonctions pulmonaires et qu'elle avait significativement diminué la dyspnée et l'utilisation des médicaments de secours. Sur une période de 12 mois, le risque de l'exacerbation de BPCO et le besoin de cure corticostéroïde orale avaient été significativement diminués, ainsi que l'amélioration significative de l'état de santé des patients. Le traitement par salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler 50/500 microgrammes était efficace dans l'amélioration des fonctions pulmonaires et l'état de la santé chez des patients encore fumeurs ou bien ceux qui ont déjà arrêté de fumer. L'étude TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health; Vers la révolution dans la BPCO): L'étude TORCH est une étude à 3 ans, qui a évalué l'effet d'un traitement salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler 50/500 microgrammes administré 2 fois par jour, salmétérol 50 microgrammes administré 2 fois par jour, propionate de fluticasone (PF) 500 microgrammes administré 2 fois par jour ou placebo sur la mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO sévère ou modérée, avec un VEMS de départ (avant bronchodilatateur) <60% des valeurs normales prédites ont été randomisés pour recevoir un traitement en double-aveugle. Au cours de l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser leur traitement habituel pour la BPCO, à l'exception d'autres corticoïdes inhalés, de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticoïdes systémiques à long terme. L'état de survie à 3 ans a été vérifié pour tous les patients, indépendamment de l'abandon ou non du médicament de l'essai. Le critère d'évaluation principal était la réduction de la mortalité toutes causes confondues à 3 ans sous salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler versus placebo. (Tableau 1)

Tableau1

	Placebo N=1524	Salmétérol 50 N=1521	PF500 N=1534	Salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler 50/500 N=1533
<b>Mortalité toutes causes confondues à 3 ans</b>				
Nombre de décès (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)

Risque relatif vs placebo (IC)	Sans objet	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
Valeur p		0.180	0.525	0.052 <sup>1</sup>
Composants du risque relative vs Salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler 50/500(GA) Valeur p	Sans objet	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	Sans objet

1. Valeur p non-significative après ajustement pour 2 analyses intermédiaires sur la comparaison du critère principal d'efficacité à partir d'un test du log-rang stratifié en fonction de la situation tabagique, Salmétérol/ fluticasone a diminué le risque de mortalité de 17,5% par rapport au placebo en quelque temps sur 3 années (Hazard Ratio 0.825 (95% IC 0.68, 1.00, p = 0.052 ; tous sont ajustés pour les analyses intérim). Il y a eu une réduction de 12% du risque de décès toute cause confondue à tout moment sur les 3 ans dans le groupe salmétérol par rapport au placebo (p = 0,180) et d'une augmentation de 6% pour la PF par rapport au placebo (p=0.525). (Tableau 1) Une analyse de soutien utilisant le Modèle du Risque Proportionnel de Cox, a montré que l'Hazard ratio était 0.811 (95% IC 0.670, 0.982, p = 0.031) pour le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler qui avait entraîné une réduction de 19% de risque de mortalité à tout moment sur les 3 années par rapport au placebo. Le modèle a été ajusté pour les facteurs majeurs (statut tabagique, l'âge, le genre, la zone, FEV<sub>1</sub> initial et l'index de masse corporel). Aucun de ces facteurs majeurs n'a mis en évidence l'altération des effets thérapeutiques (Tableau 1). Le pourcentage de patients qui sont décédés durant les 3 ans de causes liées à la BPCO était de 6,0% pour le placebo, de 6,1% pour le salmétérol, de 6,9% pour le FP et de 4,7% pour le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler. (Tableau 1) On a constaté une réduction des taux d'exacerbations modérées à sévères de 25% avec le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler (IC à 95 % : 19% à 31%, p<0,001) par rapport au placebo. Le taux d'exacerbations était réduit de 12% avec salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler (IC à 95%: 5% à 19%, p=0,002) par rapport au salmétérol et de 9% IC à 95%: 1% à 16% ; p=0.024) par rapport au PF. Le salmétérol et le propionate de fluticasone ont diminués significativement les taux d'exacerbations par rapport au placebo, respectivement de 15% (IC à 95% : 7% à 22%, p<0,001) et de 18% (IC à 95% : 11% à 24%, p<0,001). La qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire respiratoire de Saint Georges (SGRQ) était améliorée par tous les traitements actifs, par rapport au placebo. L'amélioration moyenne, sur 3 ans était de -3,1 unités pour salmétérol/fluticasone poudre à inhaler par rapport au placebo (IC à 95% : -4,1 à -2,1; p<0,001) contre -2,2 unités pour le salmétérol (p<0,001) et contre -1,2 unités pour le PF (p=0,017). Au cours du traitement de 3 ans, les valeurs de FEV<sub>1</sub> étaient plus élevées chez les patients traités par salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler par rapport aux patients traités par placebo (différence moyenne à 3 ans, 92 ml ; IC à 95%: 75 - 108 ml ; p <0.001). Salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler était plus effective que le salmétérol et le PF dans l'amélioration de FEV<sub>1</sub> (différence moyenne pour le salmétérol, 50 ml, p < 0.001 et pour PF 44 ml, p < 0.001). On estime que la probabilité à 3 ans de développer une pneumonie en tant qu'événement indésirable est de 12,3 % pour le placebo, de 13,3 %

pour le salmétérol, de 18,3% pour le propionate de fluticasone et de 19,6% pour le salmétérol/fluticasone poudre à inhaler (Hazard Ratio pour salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler versus placebo : 1,64 ; IC à 95% : 1,33 à 2,01 ;  $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité liée à la pneumonie ; En ce qui concerne les cas de décès sous traitement que l'on a jugés être dus principalement à la pneumonie, il y en eu 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du risque de fractures osseuses (5,1% pour le placebo ; 5,1% pour le salmétérol ; 5,4% pour le propionate de fluticasone et 6,3% pour le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler ; Hazard Ratio pour le salmétérol/ fluticasone poudre à inhaler versus placebo : 1,22 ; IC à 95% : 0,87 à 1,72 ;  $p = 0,248$ ). L'incidence d'effets indésirables comme troubles oculaires, troubles osseux et troubles de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien n'était pas élevée et aucune différence n'a été notée parmi les traitements. Aucune évidence d'augmentation des effets indésirables cardiaques n'a été constatée chez les groupes traités par le salmétérol.

**5.3 Données de sécurité préclinique :** Les effets toxicologiques de xinafoate de salmétérol et de propionate de fluticasone sont examinés par des tests compréhensifs sur les animaux. Une toxicité importante a été constatée par des dosages supérieurs de ceux préconisés chez l'homme et ces effets sont concordants aux effets attendus par l'utilisation de puissants  $\beta_2$ -mimétiques et les glucocorticoïdes. L'administration au long cours de xinafoate de salmétérol a entraîné le développement des tumeurs bénignes du muscle lisse utérin chez les souris et de méso-over des rats. Les rongeurs sont sensibles au développement de ces tumeurs induites par la voie pharmacologique. Le salmétérol n'est pas considéré comme potentialisateur significatif de risque oncogénique chez l'homme. L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone à forts doses, avait entraîné quelques interactions cardiovasculaires. Chez les rats, la myocardite auriculaire légère et l'artérite coronaire focale, étaient des effets transitoires qui se sont résolus par l'administration des doses préconisées. Chez les chiens, l'administration concomitante a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport à l'administration du salmétérol seul. L'administration concomitante chez les animaux n'a pas entraîné d'autres toxicités liées aux classes de médicaments.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

**6.1 Liste des excipients :** Lactose.

**6.2 Incompatibilités :** Sans objet.

**6.3 Durée de conservation :** 24 mois.

**6.4 Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température inférieure à 25°C dans un milieu sec. A conserver à l'abri et loin de la vue et la portée des enfants et dans son emballage d'origine.

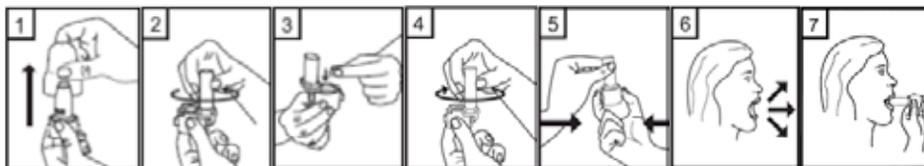
**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Boite contenant blisters Aluminium- Aluminium de 60 capsules + un appareil d'inhalation de Qhaler.

**6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement :** BREQUAL® libère une poudre qui est inhalée dans les poumons. Le médecin et le pharmacien doivent montrer aux patients comment utiliser l'appareil d'inhalation Qhaler. **Les capsules ne doivent pas être avalées** et elles doivent être placées premièrement dans l'appareil et puis administrées par inhalation. Les patients doivent être informés que les capsules en gélatine peuvent être brisées et des petits morceaux de gélatine peuvent arriver dans la bouche et la gorge. Cette possibilité peut être minimisée en évitant de perforer la capsule plus d'une fois. L'appareil Qhaler s'ouvre en enlevant le couvercle protecteur et prêt à l'utiliser : Placer l'embout buccal et fermer les lèvres en entourant l'embout. Puis inhaler la dose et fermer le couvercle protecteur.

**Instructions pour l'utilisation de l'appareil Qhaler :**

- 1-Retirez le capuchon pour ouvrir le dispositif de Qhaler.
- 2-Tenez la base du dispositif par une main et ouvrez l'embout buccal en tournant vers la direction de la flèche.
- 3- Placez une capsule dans la partie vide du dispositif.
- 4- Fermez l'embout buccal.
- 5- Tenez le dispositif bien à la verticale, appuyez seulement une fois sur les boutons des côtés. *Des Petits morceaux de gélatine peuvent*

passer par la bouche durant l'inhalation. C'est possible de les éviter en utilisant la capsule immédiatement après l'ouverture du blister et en appuyant sur les boutons uniquement une seule fois. **6-** Expirer profondément une seule fois. **7-** Placez l'embout buccal en penchant légèrement la tête en arrière. Fermez bien vos lèvres autour de l'embout buccal et inspirez profondément. **8-** Éloignez le dispositif de votre bouche et retenez votre respiration autant que vous le pouvez. Puis continuez à respirer normalement. Ouvrez encore une fois le dispositif Qhaler et vérifiez s'il reste encore de la poudre à l'intérieur. Si vous trouvez de la poudre dans la capsule, répétez les étapes 6,7 et 8. **9-**Rincez votre bouche avec de l'eau puis crachez-la. **10-** Après l'utilisation, jetez la capsule vide et fermez l'embout buccal et remettez toujours le capuchon en place pour protéger l'embout buccal.



**NE PAS OUBLIER !** Garder l'appareil d'inhalation Qhaler **sec**. Conserver l'appareil **fermé** après utilisation. **Ne jamais expirer** dans l'appareil d'inhalation Qhaler. **Pousser le levier seulement quand le patient est prêt à prendre le médicament. Ne jamais prendre plus que la dose recommandée.** *Les produits non utilisés ou les déchets doivent être détruits selon la «Régulation de Contrôle des Déchets Médicaux» et la " Régulation de Contrôle des Conditionnements et Déchets des Conditionnements».* **7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :** Abdi İbrahim İlaç San.ve Tic. A.Ş. Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4, 34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul Tel: 0212 366 84 00 Fax: 0212 276 20 20 **8. NUMÉRO DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :** BREQUAL® 50µg/100µg: 17/20F 104/177 BREQUAL® 50µg/250µg: 17/20F 105/177 BREQUAL® 50µg/500µg: 17/20F 106/177 **9. FABRICANT ET SITE DE FABRICATION :** Abdi İbrahim İlaç San.ve Tic. A.Ş Orhan Gazi Mahallesi , Tunç Caddesi No :3 Esenyurt / İstanbul, Turquie. **10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de la première autorisation : 24/05/2013 Date de renouvellement de d'autorisation : **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 11.04.2014