1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CLIPPER 5 mg comprimés gastro-résistants à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de dipropionate de béclométasone.
Excipient à effet notoire: lactose monohydraté
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants à libération prolongée
Rond convexe, comprimés enrobés, de couleur d'ivoire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés sont indiqués pour le traitement de la rectocolite hémorragique, d'intensité discrète à modérée, dans la phase active comme thérapie adjuvante à la thérapie avec 5-ASA chez des patients qui ne répondent pas à la thérapie avec 5-ASA dans la phase active.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes
Un comprimé de CLIPPER 5 mg par jour à prendre le matin avant ou après un déjeuner léger.
Des cycles de thérapie qui n'excèdent pas 4 semaines sont recommandés.

Personnes âgées
Un ajustement spécial de la dose n'est pas recommandé. En tout cas l'expérience avec CLIPPER chez des personnes âgées est limitée.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de CLIPPER dans la population pédiatrique. L'utilisation de CLIPPER n'est pas recommandée chez les enfants.

Mode d'administration
Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau. Les comprimés ne doivent être ni croqués ni mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections tuberculeuses, mycosiques locales et virales.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Parce qu'il n'existe pas de données chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, le traitement avec CLIPPER ne peut pas être recommandé pour ces patients.
Parce qu'il n'existe pas de données chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale, ces patients doivent être traités d'une façon vigilante.
Utilisez ce médicament avec prudence chez des patients atteints des affections suivantes : tuberculose, diabète, ulcère gastro-duodénal, hypertension artérielle grave, ostéoporose, insuffisance surrénale, glaucome et cataracte.
Dans le cas où une infection intestinale préexiste ou qu'une infection de ce genre apparaît pendant le traitement, une thérapie antibiotique appropriée doit être instaurée immédiatement.
Des données cliniques de sécurité sur une durée de traitement de plus de 4 semaines ne sont pas disponibles. C'est pourquoi une durée de traitement de plus de 4 semaines n'est pas recommandée.

Après 4 semaines de traitement, une réduction des taux plasmatiques de corticostéroïdes a été constatée chez jusqu'à 25% des patients traités avec CLIPPER comprimés 5 mg par jour. Ce pourcentage est beaucoup plus bas en comparaison avec celui des patients traités par des corticostéroïdes systémiques, comme la prednisolone à une dose de 40 mg/jour, où on constate des taux de cortisol en dessous du niveau normal (76% après 8 semaines de traitement, données publiées). Cela est dû à la basse disponibilité systémique du métabolite actif béclométasone-17 monopropionate (B-17-MP) après administration de CLIPPER comprimés 5 mg/jour, qui est de à peu près de 20% comparée à la dose intraveineuse. L'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être considéré comme transitoire et le rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne peut être attendue après l'arrêt du médicament. Pourtant, dû au fait qu'il n'y pas de données de suivi après la période habituelle de traitement, une surveillance prudente des symptômes cliniques du patient est recommandée.
En cas de traitement prolongé, des effets indésirables relatifs à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peuvent se produire (voir section 4.8).
La suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut réduire la réponse au stress. Quand des patients doivent subir une intervention chirurgicale ou d'autres situations de stress, un traitement supplémentaire de glucocorticoïdes est recommandé.
Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'insuffisance totale à la lactase ou une malabsorption du glucose/galactose, ne devraient pas prendre ce médicament.

Les patients et/ou dispensateurs de soins doivent être avertis de l'apparition possible d'effets secondaires psychiatriques graves avec les corticostéroïdes systémiques (voir section 4.8). Les symptômes apparaissent typiquement quelques jours ou semaines après le début du traitement. Les risques peuvent être plus élevés en cas de hautes doses/exposition systémique (voir également rubrique 4.5 interactions pharmacocinétiques qui peuvent augmenter les risques d'effets secondaires), bien que les niveaux de dose ne peuvent prédire le début, le type, la sévérité ni la durée des réactions. La plupart des réactions se résolvent soit en diminuant la dose soit en arrêtant la médication bien qu'un traitement spécifique puisse être nécessaire. Les patients/dispensateurs de soins doivent être encouragés à demander un avis médical si des symptômes psychologiques apparaissent, spécialement si on suspecte une dépression ou une tendance suicidaire. Les patients/dispensateurs de soins doivent aussi être alertés de l'éventualité de troubles psychiatriques qui peuvent apparaître soit pendant soit juste après réduction ou arrêt du traitement à base de stéroïdes systémiques, bien que ces effets secondaires non pas étés fréquemment rapportés.

Une attention particulière est requise lors de l'administration de corticostéroïdes systémiques chez des patients souffrant ou ayant un historique de troubles affectifs sévères ou chez des membres de la famille proche. Ceci devrait concerner la dépression ou la maniaco-dépression ainsi que les psychoses aux stéroïdes.

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Puisque le dipropionate de béclométasone subit une métabolisation rapide par des enzymes estérases sans que le cytochrome P450 ne soit en jeu, il 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), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.
Dans des études cliniques, CLIPPER a été utilisé en association avec des formes orales et rectales de mésalazine. Même si des interactions pharmacodynamiques spécifiques n'ont pas été étudiées, des études cliniques n'ont pas démontré une augmentation de la sévérité des effets indésirables due à l'association de BDP avec des produits 5-ASA. D'autre part, vu les routes pharmacocinétiques différentes des deux médicaments, des interactions métaboliques ne sont pas prévisibles.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Des données sur un grand nombre d'expositions durant la grossesse indiquent qu'il n'y a pas d'effets indésirables avec 1 mg/jour de dipropionate de béclométasone (après inhalation) sur la grossesse et la santé du nouveau-né. Jusqu'à présent il n'y a pas d'autres données épidémiologiques relevantes concernant l'administration orale de 5 mg de dipropionate de béclométasone. De hautes doses de corticostéroïdes pendant une longue période peuvent entraîner un retard de croissance intra-utérine.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (voir section 5.3). CLIPPER ne peut pas être utilisé pendant la grossesse, sauf indication stricte et après une évaluation soigneuse. La croissance foetale devrait être surveillée.

Allaitement
On ne sait pas si le dipropionate de béclométasone est excrété dans le lait maternel. Du risque pour les nouveau-nés / prématurés ne peut pas être exclu. Dû au manque de données, CLIPPER ne doit pas être pris pendant l'allaitement, sauf indication stricte et après une évaluation risque/avantage soigneuse.

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

CLIPPER n'a pas ou peu d'influence sur la conduite des voitures ou l'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Un large éventail de réactions psychiatriques avec les corticostéroïdes systémiques a été rapporté dont des troubles affectifs (comme de l'irritabilité, une sensation dépressive ou instable, des idées suicidaires), des réactions psychotiques (comme manie, délires, hallucinations, et aggravation de schizophrénie), des troubles du comportement, de l'irritabilité, de l'angoisse, des troubles du sommeil, un dysfonctionnement cognitif (comme confusion et amnésie). Ces réactions sont courantes et peuvent apparaître chez les adultes comme chez les enfants. Chez les adultes, la fréquence de réactions sévères est estimée à 5-6%.
Des effets psychologiques ont également été rapportés lors de l'arrêt d'administration de corticostéroïdes; leur fréquence est inconnue.

Les effets indésirables identifiés pendant les études cliniques chez des patients traités avec 5 mg de CLIPPER ont tous été classés comme discrets ou modérés et ont étés peu fréquents (1/100 et >1/1000) :

CLASSE D'ORGANES	Réaction indésirable
Affections psychiatriques	Anxiété
Affections du système nerveux	Maux de tête, somnolence
Affections gastro-intestinales	Nausées, constipation, douleur abdominale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Maladie grippale, pyrexie

Pendant des études cliniques exécutées avec CLIPPER 5 mg comprimés on a constaté une réduction des niveaux plasmatiques de cortisol à la fin des 4 semaines de traitement dans presque 25% des patients. Pourtant des symptômes, associés à une suppression surrénale, n'ont pas été rapportés.

Néanmoins, particulièrement à des doses élevées de corticostéroïdes systémiques prises pendant de longues périodes, des effets indésirables systémiques rares (<1/1.000 et >1/10.000) peuvent se présenter.
Ceci peut inclure:

CLASSE D'ORGANES	Réaction indésirable
Infections et infestations	Candidose oro-pharyngée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, monocytopénie, granulocytose
Affections endocriniennes	Suppression surrénale, faciès lunaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Obésité
Affections du système nerveux	Maux de tête, hypertension bénigne intracrânienne
Affections oculaires	Cataracte et glaucome
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Lipohypertrophie, rosacée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Ostéoporose

Des effets indésirables avec une fréquence inconnue (ne peut pas être estimée selon les données existantes) ont été identifiés comme classe d'effet de risque des corticostéroïdes.

CLASSE D'ORGANES	RÉACTION INDÉSIRABLE
Affections oculaires	Vision floue (voir aussi rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hoquet

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :

Belgique:
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent, néanmoins en cas de prise aiguë ou chronique, excédant la dose thérapeutique, les mesures suivantes doivent être prises :
Aiguë
L'ingestion du médicament en doses au dessus de celles recommandées conduit à une suppression temporaire de la fonction surrénale. Ceci ne demande pas d'actions d'urgence.
Chronique
La surveillance de la réserve surrénale peut être indiquée. Le traitement devrait être continué à une dose suffisante pour contrôler la rectocolite hémorragique et pas plus.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique: corticostéroïdes pour utilisation locale, ATC-Code: A07EA07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
Clipper comprimés contient le dipropionate de béclométasone (BDP), une pro-drogue avec une faible affinité liante au récepteur glucocorticoïde. BDP est hydrolysé via des enzymes estérases en métabolite actif béclométasone-17-monopropionate (B-17-MP) qui a une haute activité anti-inflammatoire topique d'environ 30 fois la puissance de BDP.
Une étude scintigraphique chez des volontaires en bonne santé avec Clipper comprimés ont démontrés que l'intégrité des comprimés est maintenue pendant qu'ils restent dans l'estomac. Une fois dans l'intestin grêle, les comprimés restent intacts pendant une période de temps considérable (57-118 min), avant que les premiers signes de désintégration n'apparaissent. Le noyau du comprimé gastro-résistant à libération prolongée s'érode graduellement et une désintégration complète est achevée dans les 4-5 heures dans le colon proximal et l'intestin grêle.

Efficacité et sécurité cliniques
Les effets sur l'axe hypophyso-surrénalien ont été évalués dans quatre études cliniques aussi bien que dans une étude clinique pharmacologique effectuées chez des patients souffrants de rectocolite hémorragique. Même si le niveau matinal de cortisol sérique était influencé par l'administration de CLIPPER comprimés, ce qui conduisait à une suppression du niveau de cortisol endogène à la fin du traitement chez au maximum 25% des patients, aucun effet indésirable relaté au corticostéroïdes n'a été rapporté pendant la période limitée des études cliniques.

Si le traitement avec CLIPPER comprimés ne dure pas plus longtemps que 4 semaines, l'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être considéré comme transitoire et un recouvrement de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne peut être attendu après l'arrêt du médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dipropionate de béclométasone (BDP) est hydrolysé très rapidement en son métabolite actif B-17 MP via des enzymes estérases, retrouvées pour la plupart dans les tissus du foie et du poumon. Dans le sérum humain et les jus intestinaux le B-17-MP est probablement formé par la pancréatine. Des métabolites inactifs mineurs, béclométasone-21-monopropionate (B-21-MP) et béclométasone (BOH) sont aussi formés. L'hydrolyse de BDP dans les jus intestinaux a été confirmée pendant une étude avec le but de quantifier BDP et ses métabolites dans les effluents d'iléostomie de patients avec une iléostomie définitive. Après administration intraveineuse, la disponibilité de BDP et B-17-MP est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (150 et 120L/h, respectivement) avec un petit volume de distribution à un steady state pour le BDP (20L) et une distribution tissulaire plus large pour B-17-MP (424L). Les demi-vies d'élimination terminale sont de 0,5h et 2,7h pour BDP et B-17-MP, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est moyennement haute. L'excrétion rénale de BDP et ses métabolites est négligeable. L'excrétion fécale est la route principale d'élimination de BDP, pour la plupart sous forme de métabolites polaires.
La pharmacocinétique de BDP et son métabolite actif, B-17-MP, après administrations orales uniques et répétées de CLIPPER a été évaluée chez des patients souffrants de rectocolite hémorragique. Les taux de BDP étaient toujours en dessous de la limite de quantification (<20 µg/ml). La concentration maximale plasmatique de B-17-MP, obtenue après 2 semaines de traitement avec CLIPPER 5 mg, une fois par jour, semblait être semblable, c.à.d à peu près 1 ng/ml, à la Cmax observée avec une dose de 1 mg BDP administrée par inhalation. La disponibilité systémique de B-17-MP évaluée en comparaison avec une dose intraveineuse était environ de 20%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité chronique avec dipropionate de béclométasone ont résulté en des effets typiques pour les glucocorticoïdes et qui dépendent de la dose.
Diproprionate de béclométasone n'est pas génotoxique et aucune évidence de carcinogènicité n'a été observée chez le rat.
Des études de toxicité sur la reproduction chez des animaux ont démontré des effets tératogènes et embryo-fœtaux chez la souris et les lapins et un nombre d'avortements plus élevé et une croissance intra-utérine retardée chez des singes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydrate
Hydroxypropylméthylcellulose
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Enrobage
Macrogol 4000
Acide méthacrylique copolymère de métylméthacrilate (1:1)
Dioxide de titane (E171)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 années.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC/PVDC/Al/PVDC plaquette thermoformée
Emballage de 10 ou 30 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
BELGIQUE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE277602
LU: 2009020001

- 0503191: emballage de 10 comprimés
- 0503206: emballage de 30 comprimés

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

Date de la première autorisation: 21/11/2005
Date de renouvellement de l'autorisation: août 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023