ANSM - Mis à jour le : 13/03/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de béclométasone..... 100 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté..... 6 microgrammes

Pour une dose mesurée.

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 84,6 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

La cartouche contient une solution incolore à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Asthme

INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d’exacerbations répétées, et chez qui des symptômes

respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

Posologie

Asthme

INNOVAIR ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Le dipropionate de béclométasone contenu dans INNOVAIR se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée par INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométasone non-extrafine à un traitement par INNOVAIR, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

Il existe deux modalités d’administration thérapeutiques :

A. INNOVAIR est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d’action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d’asthme.

B. INNOVAIR est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d’asthme.

A. Traitement continu de fond

Il convient d’informer les patients qu’ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d’action rapide en traitement de secours pour traiter les symptômes aigus d’asthme.

Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d’asthme

Les patients prennent quotidiennement INNOVAIR en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d’asthme. Il convient d’informer les patients qu’ils doivent avoir en permanence INNOVAIR à leur disposition en traitement de secours.

L’utilisation de INNOVAIR en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d’asthme sera envisagée notamment chez des patients :

- Ayant un contrôle insuffisant de l’asthme avec recours fréquent au traitement de secours.

- Ayant eu des antécédents d’exacerbations d’asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de INNOVAIR pour soulager leurs symptômes d’asthme.

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

La dose recommandée en traitement continu de fond est d’une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de INNOVAIR. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l’inhalation sera renouvelée.

La dose maximale journalière est de huit inhalations.

Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :

La tolérance et l’efficacité de INNOVAIR chez l’enfant et l’adolescent de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Les données disponibles sur l’utilisation de INNOVAIR chez l'enfant de 5 à 11 ans et l'adolescent de 12 à 17 ans sont décrites dans les sections 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de INNOVAIR, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Posologie recommandée chez l’adulte à partir de 18 ans : Deux inhalations deux fois par jour.

Populations particulières

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d’administration

Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent.

Un compteur de doses au dos de l’inhalateur INNOVAIR indique le nombre de doses restantes. A chaque utilisation du dispositif de 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur

décrémente une dose. Le patient doit être informé qu'en cas de chute de l'inhalateur, un décompte accidentel du compteur de doses peut survenir.

Tester l'inhalateur

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, le patient doit libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.

Utilisation de l'inhalateur

Le patient doit :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.

2. Expirer aussi lentement et aussi profondément que possible.

3. Tenir la cartouche verticalement, orientée vers le haut, et serrer l'embout buccal entre les lèvres sans mordre l'embout buccal.

4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, il doit appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.

5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Pour inhaler une bouffée supplémentaire, le patient doit maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

IMPORTANT : Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Après l'emploi, le patient doit remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.

Il est conseillé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses n'affiche plus que 20 doses. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur affiche 0 car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement.

Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.

Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4).

Nettoyage

Se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le capuchon sera retiré de l'embout buccal et l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal seront essuyés avec un chiffon sec. Ne jamais enlever la cartouche de l'inhalateur et ne pas rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.

Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée et l'entretien de la chambre d'inhalation pourront être dispensées par le médecin, pharmacien, ou infirmière. Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation dès le déclenchement du système pour une diffusion optimale du produit dans le poumon à l'aide de l'AeroChamber Plus.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un quelconque des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

INNOVAIR doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes: arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.

Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par béta-2 agoniste. L'administration concomitante de béta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez des patients diabétiques.

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de INNOVAIR devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.

Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Le traitement par INNOVAIR ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par INNOVAIR.

Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par INNOVAIR, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et une respiration rapide témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament doit conduire à l'arrêt du traitement par INNOVAIR et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.

INNOVAIR ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.

Pour le traitement de crises d'asthme aiguës, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur d'action rapide, c'est-à-dire soit INNOVAIR pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent INNOVAIR uniquement en traitement de fond).

Il convient de rappeler aux patients de prendre INNOVAIR quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise de INNOVAIR « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul, adapté

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

Les données de pharmacocinétique en dose unique (voir rubrique 5.2) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique du 17-monopropionate de béclométasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée est plus importante. Etant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclometasone et de son métabolite actif reste inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aigüe. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aigue sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentations par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte

dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée.

Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

INNOVAIR contient une petite quantité d'éthanol (alcool) est de 7mg par bouffée, ce qui est équivalent à 0,20 mg/kg par dose de deux bouffées. Aux posologies normalement utilisées, la quantité d'éthanol est négligeable et ne pose pas de risque aux patients.

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

Interactions pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

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), 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.

Interactions pharmacodynamiques

L'usage des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) doit être évité chez les sujets asthmatiques. En cas d'utilisation impérative de bêta-bloquants, l'effet du formotérol peut être diminué voire inhibé.

A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres produits bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments dotés de propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés, le risque d'arythmie est augmenté.

Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta 2 (voir rubrique 4.4). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.

INNOVAIR contient une petite quantité d'éthanol. Il y a un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles recevant du disulfirame ou du métronidazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données ou de démonstration de la sécurité d'emploi du gaz propulseur HFA-134a chez la femme enceinte ou qui allaite. Toutefois, les études animales concernant l'effet du HFA-134a sur la reproduction et le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement notable.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de INNOVAIR chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3) du fait de l'effet tocolytique des beta2-sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.

L'utilisation du formotérol est déconseillée pendant la grossesse et surtout en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

INNOVAIR ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de INNOVAIR chez la femme qui allaite. Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait.

Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.

Il ne faut donc envisager l'administration de INNOVAIR à des femmes qui allaitent que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

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

L'effet de INNOVAIR sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

4.8. Effets indésirables

La présence du dipropionate de béclométasone et du fumarate de formotérol dihydraté, peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables spécifiques.

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes.

La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1.000 et 1/100), rare (? 1/10.000 et 1/1.000), très rare (? 1/10.000) et inconnue (fréquence non déterminée ou non disponible).

Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte.

Classe d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite, candidose orale, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie	Peu fréquent
	Thrombopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Agitation	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l’enfant)	Inconnu
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblement, sensations vertigineuses	Peu fréquent

Classe d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Troubles oculaires	Glaucome, cataracte	Très rare
	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Inconnue
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations ; allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme ; modifications de l'ECG, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire*	Peu fréquent
	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
Troubles d'origine vasculaires	Bouffées vasomotrices, flush	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dysphonie	Fréquent
	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, hyperhydrose, urticaire	Peu fréquent
	Œdème de Quincke	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgies	Peu fréquent
	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Très rare
Troubles rénaux et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Très rare
Investigations	Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques, diminution de la cortisolémie*	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle	Rare
	Diminution de la densité osseuse	Très rare

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par INNOVAIR a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres effets indésirables observés avec INNOVAIR lors des essais cliniques conduits dans la BPCO ont été : diminution de la cortisolémie et fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (voir rubrique 4.4).

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivantes : hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge.

Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Une candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique, le traitement par INNOVAIR étant poursuivi en même temps.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge ont également été notées.

Population Pédiatrique

Dans une étude sur 12 semaines menée chez des patients adolescents asthmatiques, le profil de tolérance de INNOVAIR n'était pas différent de celui du dipropionate de béclometasone seul.

INNOVAIR 50/6 microgrammes par dose, formulation expérimentale pédiatrique de dipropionate de béclométasone et fumarate de formotérol, administré chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans pendant une période de traitement de 12 semaines, a montré un profil de tolérance similaire à l'association libre de formotérol et de dipropionate de béclométasone commercialisés. Cependant, la même formulation pédiatrique de INNOVAIR 50/6 microgrammes administrée chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans pendant 2 semaines n'a pas démontré de non-infériorité par apport à l'association libre de formotérol et diproponiate de béclométasone commercialisés administrés séparément, en termes de taux de croissance de la partie inférieure de la jambe.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de INNOVAIR par voie inhalée (soit au total 1 200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets perturbant sur les

fonctions vitales et n'ont pas entrainé d'effets indésirables ni sévères ni graves.

Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande réserve compte tenu du risque de bronchospasme induit par les béta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (voir rubrique 4.4). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques, substances inhalées. Médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives, code ATC : R03AK08.

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

INNOVAIR contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Efficacité et sécurité clinique

INNOVAIR

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.

ASTHME

Efficacité clinique de INNOVAIR en traitement continu de fond

Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.

Efficacité clinique de INNOVAIR en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme

Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité de INNOVAIR administré en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) et pour soulager les symptômes (jusqu'à 8 bouffées par jour au total) a été comparée à celle de INNOVAIR en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) associé au salbutamol en traitement à la demande chez des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé modéré à sévère.

Les résultats ont montré que INNOVAIR en traitement de fond et pour soulager les symptômes prolongeait de manière significative la durée de temps écoulé jusqu'à la première exacerbation grave par rapport au INNOVAIR en traitement de fond associé au salbutamol à la demande (p0,001 pour les populations ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères d'asthme par patient et par an a été réduit de manière significative dans les groupes « traitement de fond et pour soulager les symptômes » comparé au groupe salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative : p 0.001). Les patients du groupe « traitement de fond et pour soulager les symptômes » ont atteint une amélioration clinique significative dans le contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalation / jour dans le traitement de secours et la proportion de patients ayant recours au traitement de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.

*NB Par exacerbations sévères on entend une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours.

Dans une autre étude clinique, une dose unique de INNOVAIR 100/6 microgrammes a exercé un effet bronchodilatateur rapide et a rapidement soulagé les symptômes de dyspnée, de manière similaire à celle du salbutamol 200 microgrammes/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.

Population pédiatrique

Dans une étude sur 12 semaines menée chez des patients adolescents asthmatiques, INNOVAIR 100/6 microgrammes n'était pas supérieur au dipropionate de béclometasone seul, ni en termes de paramètres de la fonction pulmonaire (critère principal : variation du DEP matinal pré-dose), de critères d'efficacité secondaires ou de mesures d'efficacité clinique.

L'effet bronchodilatateur d'une dose unique de INNOVAIR 50/6 microgrammes par dose, formulation expérimentale pédiatrique de dipropionate de béclométasone et fumarate de formotérol, administré avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans, a été évalué comparativement à l'association libre de dipropionate de béclométasone et fumarate de formotérol commercialisés. La non-infériorité de INNOVAIR 50/6 par rapport à l'association libre a été démontrée en termes de VEMS moyen

évalué pendant 12h après l'administration du matin, car la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des moyennes ajustées était de -0,047L, ce qui était supérieur à la limite de non-infériorité prédéfinie de -0,1 L.

INNOVAIR 50/6 microgrammes par dose formulation pédiatrique, administré avec l'AeroChamber Plus chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans pendant une période de traitement de 12 semaines, n'a pas démontré de supériorité en comparaison au dipropionate de béclométasone seul et a échoué à démontrer la non-infériorité comparativement à l'association libre de dipropionate de béclométasone et fumarate de formotérol en termes de paramètres de la fonction pulmonaire (critère principal : variation du VEMS matinal pré-dose).

BPCO

Deux essais de 48 semaines ont étudié les effets sur la fonction respiratoire et le taux des exacerbations (définies comme la mise en route d'une corticothérapie orale et/ou une d'une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) chez des patients présentant une BPCO sévère (30 % VEMS% 50 %).

Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction respiratoire (critère principal : VEMS pré-dose) comparativement au formotérol seul après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre INNOVAIR et formotérol : 69 ml), ainsi qu'à chaque visite clinique durant la période totale de traitement (48 semaines). Cette étude a montré une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'exacerbations par patient/année (taux d'exacerbation, autre critère principal) dans le groupe de patients traités par INNOVAIR comparativement au formotérol (taux moyen ajusté de 0,80 comparativement à 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72, p 0,001) sur 48 semaines de traitement sur un total de 1 199 patients présentant une BPCO sévère. De plus, l'apparition de la première exacerbation sévère était significativement retardée dans le groupe de patients traités par INNOVAIR comparativement au formotérol.

La supériorité d'INNOVAIR par rapport au formotérol en termes de taux d'exacerbations a également été mis en évidence dans les sous-groupes de patients traités ou non par le bromure de tiotropium de façon concomitante (environ 50 % dans chaque bras).

L'autre étude pivot, une étude randomisée en 3 groupes parallèles incluant un total de 718 patients, a retrouvé une supériorité de INNOVAIR par rapport au formotérol en termes de modification du VEMS mesuré avant administration de la dose à la fin du traitement (48 semaines), et a montré une non-infériorité de INNOVAIR par rapport à l'association fixe budésonide/ formotérol sur le même paramètre.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude clinique a permis de comparer l'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe INNOVAIR- dipropionate de béclométasone et formotérol - à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe INNOVAIR (4 bouffées de 100/6 microgrammes) ou par une dose unique de dipropionate de béclométasone CFC (4 bouffées de 250 microgrammes) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 microgrammes), l'ASC du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale ont été réduites de 35 % et 19 % respectivement, avec l'association fixe, comparativement à la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométasone CFC; par contre, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.

Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était légèrement plus élevée avec INNOVAIR que lorsque les produits

étaient administrés séparément.

Il n'y a pas d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmaco-dynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.

Dans une étude conduite chez le volontaire sain avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, il a été observé une augmentation de la déposition pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, de 41 % et du formotérol de 45 %, par rapport à l'utilisation d'un inhalateur standard. L'exposition systémique totale était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométasone et augmentée pour le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée.

Une étude a montré une déposition pulmonaire moyenne de 33 % de la dose nominale chez des patients atteints de BPCO comparativement à 34 % chez les sujets volontaires sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométasone et au formotérol étaient comparables entre les trois groupes durant les 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométasone était plus élevée chez les patients présentant une BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.

Population pédiatrique

INNOVAIR n'était pas bioéquivalent à l'association libre de dipropionate de béclometasone extrafine et fomotérol lorsqu'il était administré chez des adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans dans une étude pharmacocinétiques en dose unique (4 bouffées de 100/6 microgrammes). Ce résultat était indépendant de l'utilisation d'une chambre d'inhalation (AeroChamber Plus).

Quand la chambre d'inhalation n'était pas utilisée, les données disponibles tendaient vers une concentration plasmatique maximale plus faible du corticoïde inhalé composant de INNOVAIR comparativement à l'association libre (estimation ponctuelle des ratios des moyennes géométriques ajustées pour la Cmax du 17-monopropionate de béclométasone [B17MP] 84,38%, IC à 90% 70,22; 101,38).

Quand INNOVAIR était utilisé avec la chambre d'inhalation, la concentration plasmatique maximale de formotérol augmentait d'environ 68% comparativement à l'association libre (estimation ponctuelle des ratios des moyennes géométriques ajustées pour la Cmax 168,41, IC à 90% de 138,2; 205,2). La signification clinique de ces différences en cas d'utilisation chronique n'est pas connue.

L'exposition systémique totale au formotérol (ASC) était équivalente à celle de l'association libre, indépendamment de l'utilisation de la chambre d'inhalation. Pour le 17-monopropionate de béclometasone, l'équivalence a été démontrée uniquement lorsque la chambre d'inhalation n'était pas utilisée, alors que l'IC à 90% de l'ASC était légèrement en dehors de l'intervalle d'équivalence lorsque la chambre d'inhalation était utilisée (estimation ponctuelle des ratios des moyennes géométriques ajustées 89,63%, IC 79,93; 100,50).

INNOVAIR utilisé sans la chambre d'inhalation chez les adolescents entrainait une exposition systémique totale (ASC) plus faible du 17-monopropionate de béclometasone et équivalente du formotérol comparativement à celles observées chez l'adulte. De plus, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) des deux substances étaient plus faibles chez les adolescents que chez les adultes.

Dans une étude pharmacocinétique en dose unique, INNOVAIR 50/6 microgrammes par dose, formulation expérimentale pédiatrique, administré avec l'AeroChamber Plus n'était pas bioéquivalent à l'association libre de diproprionate de béclométasone et formotérol administrés chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 11 ans. Les résultats de l'étude indiquaient une ASC et une concentration plasmatique maximale du corticoïde inhalé composant de INNOVAIR 50/6 plus basses comparativement à l'association libre (estimation ponctuelle des ratios des

moyennes géométriques ajustées pour le 17-monopropionate de béclométasone : ASC 81%, IC à 90% 69,7; 94,8 et Cmax: 82 %, IC à 90% 70,1; 94,7). L'exposition systémique totale du formotérol (ASC) était équivalente à celle de l'association libre, alors que la Cmax était légèrement plus basse pour INNOVAIR 50/6 comparativement à l'association libre (estimation ponctuelle des ratios des moyennes géométriques ajustées 92%, IC à 90% 78;108).

Dipropionate de béclométasone

Le dipropionate de béclométasone est une pro-drogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes (estérases), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la pro-drogue dipropionate de béclométasone.

Absorption, Distribution et métabolisme

Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons ; avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une résorption de 41 % sous la forme du métabolite actif.

L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.

Après inhalation, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.

Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré.

Élimination

Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.

Populations particulières

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Etant donné que le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance à des produits plus polaires (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de tolérance du dipropionate de béclométasone.

Etant donné que ni le dipropionate de béclométasone ni ses métabolites n'ont été retrouvés dans les urines, il n'y pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61-64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, on n'a pas observé de phénomène de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

Métabolisme

Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Elimination

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme intacte chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glycuronide.

En tout, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement éliminé par métabolisation hépatique, une augmentation de l’exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou isolément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, essentiellement manifestes chez le chien. On n'a observé ni augmentation de la

toxicité ni survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association.

Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'association a provoqué une réduction de la fertilité des femelles et une toxicité embryofœtale. Il est bien connu que chez les animaux gravides, les doses fortes de corticoïdes provoquent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la mise-bas, ce qui s'explique par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux prévus chez les patients traités par INNOVAIR.

Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'Homme.

Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Norflurane (HFA-134a)
Ethanol anhydre
Acide chlorhydrique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

21 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les boîtes contenant un seul flacon pressurisé (120 ou 180 doses) :

Avant la délivrance au patient :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 18 mois au maximum.

Après la délivrance au patient :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant 3 mois au maximum.

Pour les boîtes contenant deux flacons pressurisés (120 doses) :

Avant utilisation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Après utilisation :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant 3 mois maximum.

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer la cartouche.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour inhalation est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur en plastique (polypropylène) qui comprend un embout buccal et est fourni avec un capuchon protecteur.

Chaque conditionnement contient :

- 1 flacon pressurisé délivrant 120 doses ou
- 2 flacons pressurisés délivrant 120 doses chacun ou
- 1 flacon pressurisé délivrant 180 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pour les pharmacies :

Inscrire sur la boîte la date de remise au patient.

Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 3 mois entre la date de remise du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage.

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

CHIESI SAS

17 AVENUE DE L’EUROPE

92270 BOIS COLOMBES

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

- 34009 381 412 8 3 : 120 doses en flacon pressurisé (Aluminium).
- 34009 381 413 4 4 : 180 doses en flacon pressurisé (Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I