ANSM - Mis à jour le : 13/03/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOVAIR 200/6 microgrammes par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée contient :

200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela équivaut à une dose délivrée au travers de l'embout buccal de 177,7 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 5,1 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.

La cartouche est placée dans un inhalateur en plastique comprenant un embout buccal et un capuchon protecteur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

INNOVAIR est indiqué chez l'adulte 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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 les

dosages disponibles de l'association fixe ne permettent 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 séparément.

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 avec INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine.

Lorsqu'un traitement par INNOVAIR est initié chez un patient traité par une formulation de béclométasone délivrant des particules non-extrafines, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométasone pour l'ajuster en fonction des besoins du patient.

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

Deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

INNOVAIR 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement continu de fond. Un dosage plus faible (INNOVAIR 100/6) est disponible pour le traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, en cas de besoin.

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

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

INNOVAIR 200/6 n'est pas adapté pour une phase de réduction des doses. Dans cette utilisation, il convient d'utiliser un inhalateur identique contenant des doses plus faibles de dipropionate de béclométasone (INNOVAIR 100/6 microgrammes).

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

Populations spécifiques

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

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

Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

INNOVAIR 200/6 ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif d'inhalation 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 instructions 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. A chaque utilisation du dispositif de 180 doses, le compteur tourne légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par intervalles de 20. 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, une bouffée doit être libérée dans le vide par une pression afin de vérifier le bon fonctionnement de l'inhalateur. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses ou 180 doses.

Utilisation de l'inhalateur :

Si l'inhalateur a été exposé à un froid intense, réchauffez-le pendant quelques minutes entre vos mains avant de l'utiliser. Ne le réchauffez jamais par d'autres moyens tels qu'une flamme ou une autre source artificielle de chaleur.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.

Le patient doit :

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

2. Expirer aussi lentement et profondément que possible.

3. Tenir la cartouche verticalement la tête du dispositif dirigée vers le bas et placer 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.

Si une bouffée supplémentaire est nécessaire, 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'inhalateur peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, 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).

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

Nettoyage de l'inhalateur

Lire attentivement la notice et 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 de l’inhalateur et de la chambre d’inhalation ainsi que la technique permettant de s’assurer de l’administration optimale du médicament inhalé au niveau des poumons pourront être fournies par le médecin, le pharmacien, ou un/une infirmier(ère). 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 AeroChamber Plus? dès le déclenchement du système.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

INNOVAIR doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, connu ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol peut lui-même 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 sévère ayant des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par béta-2 agoniste. Les patients présentant un asthme sévère requièrent une attention particulière car l’hypoxie peut potentialiser cet effet. L’administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d’hypokaliémie (voir rubrique 4.5). La prudence est particulièrement recommandée en cas d’asthme instable pour lequel la prise de 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'inhalation de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les 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'arythmie.

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

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

Si le contrôle de l’asthme s’avère insuffisant avec le traitement, un avis médical est requis. L’augmentation de l’usage des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de la

maladie sous-jacente et justifie une réévaluation du traitement de l’asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l’asthme peut engager le pronostic vital et nécessite un avis médical urgent. Il conviendra alors d’envisager une augmentation de la corticothérapie, inhalée ou orale, ou une antibiothérapie en cas d’infection.

Le traitement par INNOVAIR ne doit pas être initié 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 l’initiation du traitement par INNOVAIR, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut apparaître avec augmentation du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée immédiatement après l’inhalation de ce médicament. Le bronchospasme doit être traité à l’aide d’un bronchodilatateur inhalé d’action rapide. Le traitement par INNOVAIR doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé.

INNOVAIR ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

Pour le traitement de crises aiguës d’asthme, le patient doit disposer constamment d’un bronchodilatateur inhalé d’action rapide.

Il convient de rappeler aux patients de prendre INNOVAIR quotidiennement, en se conformant à la prescription médicale, même en l’absence de symptômes.

Une fois les symptômes d'asthme contrôlés, les doses de INNOVAIR seront progressivement diminuées sous surveillance régulière. La dose minimale efficace de INNOVAIR devra être utilisée. Une présentation INNOVAIR 100/6, ayant un plus faible dosage en béclométasone, est disponible (voir aussi rubrique 4.2).

Les corticostéroïdes 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, glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l’enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.

Les données pharmacocinétiques 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 au 17-monopropionate de béclométasone est diminuée alors que le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée, absorbé au niveau du poumon est augmenté. Cependant l'exposition systémique totale au dipropionate de béclométasone et à son métabolite actif restant inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de INNOVAIR en association avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus?.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénale aigüe. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénale aiguë 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. Une corticothérapie de supplémentation par voie systémique doit être envisagée pendant toute 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 d'altération de la fonction surrénalienne par la corticothérapie systémique précédente est pressenti.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps chez les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée. 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 surrénale persistante dans les situations susceptibles d'induire un stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, et d'envisager une corticothérapie appropriée. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination surrénalienne majeure.

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 et de dysphonie.

INNOVAIR contient une petite quantité d'éthanol (alcool), 9 mg par bouffée, ce qui équivaut à 0,25 mg/kg par dose de deux bouffées. Aux doses normales, cette quantité d'éthanol est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le patient.

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

Les bêta-bloquants peuvent diminuer voire inhiber l'effet du formotérol. INNOVAIR ne doit donc pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) sauf nécessité absolue.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments 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, des phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénadine), 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 ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la 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

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines concernant la fertilité. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométasone dans l’association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (voir rubrique 5.3).

Grossesse

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.

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 et le fœtus après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3, ci-dessous). 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 durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

L’administration de INNOVAIR au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent 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.

L'administration de INNOVAIR à des femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

La décision d’interrompre/de suspendre l’administration de INNOVAIR doit prendre en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

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

INNOVAIR n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La présence de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans INNOVAIR 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 supplémentaires.

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (INNOVAIR) 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 à 1/10), peu fréquent (1/1000 à 1/100), rare (1/10000 à 1/1000), très rare (? 1/10000) et inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 atteints de BPCO.

Classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite, candidose orale	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite, pneumonie*	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)	Inconnue

Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblements, sensations vertigineuses	Peu fréquent
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'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire*.	Peu fréquent
	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
Troubles d'origine vasculaires	Flush, bouffées vasomotrices	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dysphonie	Fréquent
	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme, érythème pharyngé	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	Peu fréquent

Diminution de la pression artérielle	Rare
Diminution de la densité osseuse	Très rare

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par INNOVAIR 100/6 a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres réactions indésirables observées 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 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique 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 corticostéroïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à 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 rapportées.

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 100/6 par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur les fonctions vitales ni d'effets indésirables sévères ou graves.

Un surdosage en formotérol peut entraîner les effets spécifiques des agonistes bêta2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, 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 un 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 prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants.

Une surveillance de la kaliémie est requise.

Un surdosage aigu par inhalation de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne transitoire. 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 et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives, code ATC : R03 AK08.

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

INNOVAIR contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol. Ces deux principes actifs ont des mécanismes d'action différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticostéroïde et un agoniste bêta-2, 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 des 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 réversible. 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

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.

Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR 100/6 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.

L’efficacité de INNOVAIR 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été évaluée sur la fonction pulmonaire dans une étude pivot de 12 semaines comparativement à un traitement par dipropionate de béclometasone en monothérapie chez des patients asthmatiques mal contrôlés par un traitement antérieur (associations de corticostéroïdes inhalés à doses fortes ou à doses moyennes + bêta-agonistes d’action longue). L’étude a démontré une supériorité de INNOVAIR 200/6 HFA comparativement au dipropionate de béclométasone inhalé, en termes de modifications par rapport à l'inclusion, du débit de pointe expiratoire matinal moyen avant

traitement (différence moyenne ajustée 18,53 litres).

Dans une étude pivot de 24 semaines, le profil de sécurité de INNOVAIR 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été comparable à celui d'une association fixe approuvée (fluticasone/salmétérol 500/50, 1 bouffée deux fois par jour). Aucun effet cliniquement notable n'a été observé avec INNOVAIR 200/6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après 6 mois de traitement. Cette étude a montré que INNOVAIR 200/6 µg et l'association fixe n'étaient pas supérieures au dipropionate de béclométasone non extra fine en monothérapie (2000 µg/jour) en termes de modification du VEMS matinal pré-dose et du pourcentage de jours sans symptôme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol - INNOVAIR - a été comparée 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'air sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale (Cmax) ont été réduites respectivement de 35 % et 19 % 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 après l'administration de 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.

Une étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une biodisponibilité pulmonaire du 17-monopropionate de béclométasone proportionnelle à la dose avec INNOVAIR 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 91,63 [intervalle de confiance à 90 % : 83,79 ; 100,20]. Concernant le fumarate de formotérol, le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 86,15 [intervalle de confiance à 90 % : 75,94 ; 97,74].

Une autre étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une exposition systémique au 17-monopropionate de béclométasone proportionnelle à la dose avec INNOVAIR 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 89,2 [intervalle de confiance à 90 % : 79,8 ; 99,7]. Concernant le fumarate de formotérol, l'exposition systémique totale était inchangée. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 102,2 [intervalle de confiance à 90 % : 90,4 ; 115,5].

L'utilisation de INNOVAIR 200/6 avec une chambre d'inhalation Aerochamber Plus? a entraîné une augmentation de la délivrance au poumon de 25 % du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, et de 32 % du formotérol. L'exposition systémique totale du 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol était légèrement réduite (17 % pour chacun) alors que celle du dipropionate de béclométasone restait inchangée

(54 %).

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, en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire locale est plus intense que celle du dipropionate de béclométasone (pro-drogue).

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 absorption 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 (87%).

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 spécifiques

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé en métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et bélcométasone), par les estérases présentes au niveau intestinal, dans le sérum, les poumons et le foie. Par conséquent, il n’est pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d’insuffisance hépatique.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'ont pas été retrouvés dans les urines. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale est peu probable.

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 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'a pas été observé de saturation de la liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 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.

Excrétion

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 observées 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 produit inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a pas d'élément suggérant 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 inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous forme de glucuronide.

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

Populations spécifiques

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 métabolisé par le foie, 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. Il n'a pas été observé d'augmentation de la toxicité ni de 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'administration de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une toxicité embryofoetale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, avec notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérine est connu et il est donc probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient 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 parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-mimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus 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)
Éthanol anhydre
Acide chlorhydrique

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

21 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant la délivrance au patient :

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

Après la délivrance:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant 3 mois au 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 compteur de doses (120 doses) ou un indicateur de doses (180 doses) et un embout buccal et un capuchon protecteur en polypropylène.

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 délivrance au patient.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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 300 400 3 4 : 1 flacon pressurisé aluminium avec valve doseuse avec inhalateur polypropylène de 120 doses

- 34009 550 143 3 1 : 1 flacon pressurisé aluminium avec valve doseuse avec inhalateur polypropylène de 180 doses

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