ANSM - Mis à jour le : 04/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de béclométasone anhydre..... 200 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté..... 6 microgrammes

Pour une dose mesurée de 10 mg de poudre pour inhalation.

La dose délivrée à la sortie de l'embout buccal est de 158,8 microgrammes de dipropionate de béclométasone anhydre et 4,9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire : chaque dose contient 9,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

INNOVAIR NEXTHALER 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 bêta2- 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.

Note : INNOVAIR NEXTHALER ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée

Posologie

INNOVAIR NEXTHALER ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR NEXTHALER 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, bêta2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Compte tenu de sa distribution en particules extrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque INNOVAIR NEXTHALER est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non extrafines. Il faut tenir compte du fait que la dose quotidienne recommandée de dipropionate de béclométasone pour INNOVAIR NEXTHALER est plus faible que pour les spécialités à base de dipropionate de béclométasone délivrant des particules non extrafines et une adaptation de la posologie peut donc être nécessaire lors du transfert de traitement.

Un ajustement posologique n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement de Innovair, solution pour inhalation en flacon pressurisé, par INNOVAIR NEXTHALER, poudre pour inhalation.

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

2 inhalations 2 fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

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

Un plus faible dosage en dipropionate de béclométasone dans le même dispositif Nexthaler est disponible pour la recherche de la dose minimale efficace (INNOVAIR NEXTHALER 100/6 microgrammes).

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

Populations spécifiques

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 NEXTHALER en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie inhalée.

Le dispositif NEXThaler est un inhalateur déclenché par l'inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère gardent un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de poudre au travers du dispositif NEXThaler (voir la rubrique 5.1). Dans l'intervalle des valeurs limites des débits inspiratoires de ces patients, la dose de poudre délivrée au travers de l'inhalateur NEXThaler reste constante.

L'utilisation correcte de l'inhalateur NEXThaler 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. Ces instructions figurent également ci-dessous.

Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation au travers de l'inhalateur.

Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire pour une inhalation. Si le couvercle est ouvert puis refermé sans que le patient ait inhalé la dose, celle-ci est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur. La dose suivante pourra être inhalée en toute sécurité.

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

MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER

A. Contenu du conditionnement

Pour des informations sur le contenu du conditionnement, voir rubrique 6.5.

Si le contenu du conditionnement est différent de celui décrit à la rubrique 6.5, retournez votre inhalateur à la personne vous l'a délivré, afin d'en obtenir un nouveau.

B. Mises en garde générales et précautions d'emploi

- **Ne pas** retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement.
- N'utilisez votre inhalateur que conformément à la prescription de votre médecin.
- Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose.
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité.
- **N'essayez pas** de démonter votre inhalateur NEXThaler pour une raison quelconque.

C. Principales caractéristiques de votre inhalateur NEXThaler

Administrer une dose avec votre inhalateur ne nécessite que trois étapes simples : ouvrir, inhaler, fermer.

D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur NEXThaler

(i) Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur

- **N'utilisez pas** votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

- Utilisez l'étiquette sur la boite pour y inscrire la date à laquelle vous avez ouvert le sachet.

(ii) Inspectez votre inhalateur

- Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

(iii) Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre « 120 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.

- **N'utilisez pas** un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

E. Comment utiliser votre inhalateur NEXThaler

- Si vous n'êtes pas sûr de prendre votre dose correctement, contactez votre pharmacien ou votre médecin.

- Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses ait diminué après une inhalation, attendez la dose suivante et prenez-la conformément à votre prescription. Ne prenez pas de dose supplémentaire.

E.1. Ouvrir

1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.

2. Vérifiez le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 120 » montre que l'inhalateur contient des doses restantes.

- Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.

3. Ouvrez entièrement le couvercle.

4. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.

- **N'expirez pas** dans votre inhalateur.

E.2 Inhaler

Dans la mesure du possible, tenez-vous debout ou en position assise à la verticale lors de chaque inhalation.

1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal.

- **Ne recouvrez pas** l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur.

- **N'inhalez pas** le produit à travers l'orifice d'aération.

2. Inspirez rapidement et profondément par la bouche.

- Vous pourrez sentir un goût lorsque vous administrez votre dose.

- Vous pourrez entendre ou ressentir un déclic lorsque vous prenez votre dose.
    - N'inhalez pas par le nez.
    - Ne retirez pas votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation.

3. Retirez votre inhalateur de votre bouche.

4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.

5. Expirez lentement.

- N'expirez pas dans votre inhalateur.

E.3. Fermer

1. Replacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle.

2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité.

3. Si vous devez prendre une autre dose, répétez les étapes E.1 à E.3.

F. Nettoyage

- Normalement, il n'est pas nécessaire de nettoyer votre inhalateur.

- Le cas échéant, vous pouvez nettoyer votre inhalateur après utilisation avec un linge ou un tissu sec.
    - **Ne nettoyez pas** votre inhalateur avec de l'eau ou d'autres liquides. Laissez-le sec.

G. Conservation et élimination

Pour des informations sur la conservation et l'élimination, voir rubriques 6.4 et 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de diminuer progressivement la dose en cas d'interruption du traitement. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.

Le traitement de l'asthme est en pratique réalisé par étapes en fonction de la réponse clinique du patient avec éventuellement la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires.

En cas d'inefficacité du traitement ressentie par le patient, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs utilisés pour soulager les symptômes aigus d'asthme indique une aggravation de l'asthme qui doit conduire à la réévaluation de la conduite thérapeutique. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme 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 par voie inhalée ou orale ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Le traitement par INNOVAIR NEXTHALER 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 NEXTHALER. 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 NEXTHALER, 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 NEXTHALER doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé.

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

Un bronchodilatateur de courte durée d'action que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et symptômes aigus d'asthme.

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par INNOVAIR NEXTHALER doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé. Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose de INNOVAIR NEXTHALER sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale efficace de INNOVAIR NEXTHALER devra être utilisée (voir rubrique 4.2).

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, 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.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. 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 surrénalienne 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.

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.

INNOVAIR NEXTHALER doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.

INNOVAIR NEXTHALER doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier 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, authentifié 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 NEXTHALER 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 bêta-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'administration 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 NEXTHALER devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie.

Les patients devront se rincer la bouche, 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.

Ce médicament contient du lactose. Le lactose contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant être à l'origine de réactions allergiques. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 plu 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 NEXTHALER 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 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, 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 bêta-2 sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments ayant des 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’existe pas de données cliniques pertinentes concernant l’emploi de INNOVAIR NEXTHALER 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). Chez l’animal, des doses élevées de corticostéroïdes administrées à des femelles gestantes entraînent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine. Du fait de l’effet tocolytique des bêta-2 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 NEXTHALER 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 NEXTHALER 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 NEXTHALER à des femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices escomptés l’emportent sur les risques potentiels.

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

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).

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

INNOVAIR NEXTHALER n’a que peu ou pas d’influence sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La survenue de tremblements des extrémités constitue l’effet indésirable le plus fréquent. Au cours d’une étude clinique de 12 semaines sur INNOVAIR NEXTHALER 100/6, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400/24 microgrammes par jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été

d’intensité légère. La survenue de tremblements n’a pas entraîné d’abandon de traitement dans les études cliniques.

Expérience acquise au cours des études cliniques conduites chez des patients asthmatiques :

La sécurité d’emploi de INNOVAIR NEXTHALER a été évaluée au cours d’études cliniques contrôlées contre placebo, au cours desquelles un total de 719 patients âgés d’au moins 12 ans, présentant un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d’au moins 12 ans, et sont issues des résultats de deux études cliniques pivots conduites avec INNOVAIR NEXTHALER administré aux posologies préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n’a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec INNOVAIR NEXTHALER 100/6 microgrammes, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous par effet de classe potentiel des corticostéroïdes inhalés.

Les effets indésirables rapportés avec l’association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (INNOVAIR NEXTHALER) sont indiqués ci-après par classe de systèmes d’organes.

La définition des fréquences 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), et très rare (1/10. 000), inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe d’organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent
	Candidose orale	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycéridémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l’enfant)	Fréquence inconnue
Troubles oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Fréquence inconnue
Troubles du système nerveux	Tremblement	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
	Angor	Peu fréquent
	Ischémie myocardique	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Irritation de la gorge, crise d’asthme	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent

Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Peu fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent
Investigations	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Diminution du cortisol libre urinaire	Peu fréquent
	Diminution du cortisol sanguin	Peu fréquent
	Augmentation de la kaliémie	Peu fréquent
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent
	Diminution de la progression de l'onde R à l'électrocardiogramme	Peu fréquent

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 : rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.

Les effets indésirables non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec INNOVAIR NEXTHALER, mais communément observés lors de l'administration par inhalation du dipropionate de béclométasone, sont les infections buccales fongiques. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticostéroïdes inhalés.

Voir la rubrique 4.4 ci-dessus pour des mesures visant à prévenir le risque de survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée de doses fortes : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome peuvent être observés (voir aussi rubrique 4.4).

Les effets indésirables non rapportés lors des essais cliniques conduits avec INNOVAIR NEXTHALER, mais communément observés au cours de l'administration de bêta-2 agonistes tel que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, et hypokaliémie potentiellement grave et augmentation ou diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies.

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

Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et une difficulté à respirer après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

La dose maximale recommandée de INNOVAIR NEXTHALER 200/6 est de 2 inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise de INNOVAIR NEXTHALER 200/6 (soit un total de 800 µg de dipropionate de béclométasone et 24 µg de formotérol administrés en dose unique) a été étudiée chez des patients asthmatiques et n'a pas entraîné d'effet anormal cliniquement significatif sur les fonctions vitales, ni d'effets indésirables graves ou sévères (voir également rubrique 4.8).

Avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé, des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées 100/6 µg par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez des asthmatiques n'ont pas révélé d'effets délétères sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables ni sévères ni graves.

Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta-2 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 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 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires ; adrénergiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques, code ATC : R03AK08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

INNOVAIR NEXTHALER contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol sous forme de poudre, délivrés en un aérosol extrafin avec un diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) compris entre 1,4 et 1,7 µm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol de INNOVAIR NEXTHALER est en moyenne plus petite que celle des particules délivrées par les formulations non extrafines.

Une étude avec produit radiomarqué réalisée chez des adultes asthmatiques a montré une déposition pulmonaire homogène élevée de l'ordre de 42 % de la dose nominale. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticostéroide exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante.

Les mécanismes d'action des deux principes actifs de INNOVAIR NEXTHALER sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés en termes de 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 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

L'efficacité des deux composants de INNOVAIR NEXTHALER, a été évaluée pour le plus faible dosage 100/6 microgrammes au cours de trois études distinctes en comparaison à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 µg/6 µg chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère. Dans leur ensemble, les résultats sont en faveur d'une équivalence d'efficacité entre les 2 inhalateurs pour les doses de 1 et 2 inhalations deux fois par jour.

Une première étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du corticoïde inhalé sur la bronchodilatation, (VEMS pré-dose). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée par rapport à l'inclusion après une période de traitement de trois mois avec 1 inhalation 2 fois par jour et 2 inhalations 2 fois par jour des deux formulations, dans la population des 696 patients présentant un asthme modéré à sévère. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 ml. Aux doses étudiées, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative sur le VEMS pré-dose entre INNOVAIR NEXTHALER, poudre pour inhalation et Innovair solution pour inhalation en flacon pressurisé. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La relation dose-effet n'a pas atteint le seuil statistique de significativité pour le VEMS pré-dose. Le contrôle de l'asthme, mesuré par les scores des symptômes matinaux et vespéraux et le pourcentage de jours sans symptômes, était significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations.

Une seconde étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du bêta2-agoniste de longue durée d'action de INNOVAIR NEXTHALER. Dans cette étude, l'effet bronchodilatateur a

été évalué jusqu'à 12 heures après l'administration de doses uniques, par des mesures spirométriques successives du VEMS (calcul de l'aire sous la courbe [ASC] du VEMS sur une période couvrant au moins 80 % de la durée d'action du formotérol). L'administration de 1 inhalation et de 4 inhalations des deux substances actives a significativement amélioré l'ASC_{0-12} du VEMS comparativement au placebo. La non-infériorité a été établie pour INNOVAIR NEXTHALER, poudre pour inhalation par rapport à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet était statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.

Dans une troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol en solution pour inhalation en flacon pressurisé a été administrée à la dose de 1 inhalation 2 fois par jour, 755 patients asthmatiques contrôlés ont été randomisés pour recevoir un traitement de 8 semaines avec la même solution pour inhalation en flacon pressurisé, avec INNOVAIR NEXTHALER poudre pour inhalation ou avec du dipropionate de béclométasone 100 µg par dose poudre pour inhalation. Tous les traitements étaient administrés à la dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était l'évaluation du changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après 8 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs contenant les associations médicamenteuses, les deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclométasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs contenant les associations pour ce qui concerne les mesures symptomatiques, notamment le score des symptômes évalué par un questionnaire du contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement bronchodilatateur utilisé pour traiter les symptômes de l'asthme.

Une étude en ouvert contre placebo a été effectuée afin de vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré au travers de l'inhalateur Nexthaler n'était pas influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou sa sévérité, et que ce dispositif permettait donc la libération du médicament chez tout type de patient. Le critère principal a été le pourcentage de patients de chaque tranche d'âge et de chaque groupe de pathologie qui étaient capables d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ? 60 % des valeurs théoriques), et des patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) modérées et sévères (respectivement VEMS ? 50 % et 50 % des valeurs théoriques) ont participé à l'étude. Tous les patients étudiés, quel que soient leur âge, leur maladie et la sévérité de la maladie, ont été en mesure de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur NEXThaler.

Une étude clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo a étudié l'effet bronchodilatateur (ASC_{0-12} du VEMS ajusté en fonction du temps) chez un total de 60 patients adultes présentant un asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé. Les patients étaient répartis en 5 groupes de traitement : INNOVAIR NEXTHALER 100 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations, INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations ou un placebo. La différence moyenne ajustée entre INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes et INNOVAIR NEXTHALER 100 microgrammes/6 microgrammes a été de 0,029 litres (IC95 % : -0,018 ; 0,076) pour la faible dose de formotérol (1 inhalation – 6 µg) et de 0,027 litres (IC95 % : -0,020 ; 0,073) pour la forte dose de formotérol (4 inhalations – 24 µg). Les résultats ont montré que la limité inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence moyenne entre les traitements était largement supérieure à la limite de non-infériorité pré spécifiée (-0,12 litres). Ce qui a permis de conclure à la non-infériorité, telle que prédéfinie (0,12 litres), de INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes comparativement au faible dosage 100/6 microgrammes en termes d'ASC_{0-12h} du VEMS ajustée en fonction du temps mesuré avec les 2 doses étudiées de formotérol (6 et 24 microgrammes).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 d'être absorbé, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, par des enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable. Cependant, en raison de sa transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone, une partie de la dose est absorbée sous forme de métabolite actif.

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

Après inhalation de la solution en flacon pressurisé, 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 dipropionate de béclométasone est métabolisé principalement (82 %) en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone.

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 béclométasone) 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.

Linéarité/non-linéarité

Une étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'évaluer la biodisponibilité pulmonaire et l'exposition systémique de chacun des composants de INNOVAIR NEXTHALER avec deux dosages différents (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes). Ces paramètres ont été mesurés après la prise en dose unique (4 inhalations) de chacune des formulations, avec et sans charbon activé. L'étude était conduite en ouvert selon un plan en cross over, comparant 6 groupes recevant chacun des traitements en dose unique. Un total de 30 patients asthmatiques adultes présentant un VEMS ? 70 % de la valeur théorique ont été inclus et traités par de faibles doses quotidiennes d'un corticoïde inhalé (budésonide ou équivalent ? 400 µg/jour) ou une faible dose d'une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. La biodisponibilité pulmonaire du 17MPB (métabolite actif du dipropionate de béclométasone) et l'exposition systémique totale au 17MPB étaient proportionnelles entre les dosages 200/6 et 100/6 avec et sans charbon activé. La bioéquivalence entre les 2 dosages n'a pas été démontrée pour le formotérol. En effet, les limites inférieures des intervalles de confiance à 90 % de la C_{max} et de l'ASC_t se situaient au-dessous de la limite inférieure de l'intervalle de bioéquivalence à 80 %. Cette réduction de l'exposition systémique (de l'ordre de 20 % pour la C_{max} et de 14 % pour l'ASC_t) n'a pas été considérée comme induisant une modification de la tolérance dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de différence entre les effets systémiques (incluant la glycémie, la kaliémie et les paramètres cardiovasculaires) traduisant une tolérance de INNOVAIR NEXTHALER 200/6 microgrammes au moins identique à celle de INNOVAIR NEXTHALER 100/6 microgrammes. En termes de déposition pulmonaire, la différence a été de 20 % pour la C_{max} et de 22 % pour l'ASC_t. Une étude pharmacodynamique spécifique a démontré l'efficacité des deux dosages (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes) en termes de bronchodilatation (voir rubrique 5.1).

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.

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 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 la forme du 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.

Données cliniques

L'exposition systémique au dipropionate de béclométasone et au formotérol en association a été comparée à l'administration de chacun des composants séparément. Aucun élément n'indique l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques disponibles à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité en doses répétées de chacun des composants de INNOVAIR NEXTHALER n'ont pas mis en évidence de risque spécifique pour l'Homme. Le profil de toxicité de l'association correspond à celui de chacun des composants, sans augmentation de la toxicité ni effets inattendus.

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, à une diminution du nombre d'implantations et à une toxicité embryofœtale. 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 la 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 NEXTHALER.

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté (contient de petites quantités de protéines de lait), stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture de sachet, le médicament doit être utilisé dans un délai de 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne retirer l'inhalateur de son sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

Avant la première ouverture du sachet :

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation relative à la température.

Après la première ouverture du sachet :

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 1, 2 ou 3 inhalateurs NEXThaler, qui permettent chacun de délivrer 120 inhalations. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur thermoscellé en polyéthylène téréphtalate/aluminium/ polyéthylène (PET/Aluminium/PE) ou en polyamide/aluminium/polyéthylène (PA/Aluminium/PE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

INNOVAIR NEXTHALER est un dispositif d'inhalation multidoses. Le dispositif est composé d'un boîtier constitué d'une coque inférieure munie d'une fenêtre affichant le nombre de doses restantes et d'un couvercle intégral. Après ouverture, le couvercle, qui contrôle également le mécanisme de décompte des doses, libère un embout buccal au travers duquel la poudre est inhalée. La coque inférieure et l'embout buccal sont constitués d'acrylonitrile butadiène styrène et le couvercle de polypropylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 300 399 4 6 : 1 inhalateur multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses
- 34009 302 097 8 3 : 2 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses.
- 34009 302 097 9 0 : 3 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 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