ANSM - Mis à jour le : 04/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOVAIR NEXTHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de béclométasone anhydre..... 100 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 81,9 microgrammes de dipropionate de béclométasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

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

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

Asthme

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 ß2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur ß2 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 ß2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Traitement symptomatique des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS50% de la valeur théorique) et des antécédents

d’exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré le traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée

Posologie

Asthme

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 le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Compte tenu de sa distribution en particules extrafines dans l'aérosol délivré, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque INNOVAIR NEXTHALER est initié en remplacement d’une spécialité délivrant des particules non extrafines. Lors de ce remplacement de traitement, la dose quotidienne recommandée de dipropionate de béclométasone pour INNOVAIR NEXTHALER est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de béclométasone en particules non extrafines et doit être adaptées aux besoins de chaque patient. Un ajustement posologique n’apparait pas nécessaire lors du remplacement d’INNOVAIR, solution pour inhalation en flacon pressurisé, par INNOVAIR NEXTHALER, poudre pour inhalation.

Il existe deux modalités d’administration thérapeutiques :

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

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

A. Traitement continu de fond :

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

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

1 à 2 inhalations 2 fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

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

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

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

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

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

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

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

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

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

La dose maximale journalière est de huit inhalations.

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

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

La sécurité et l’efficacité de INNOVAIR NEXTHALER chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Il n’existe pas de données avec INNOVAIR NEXHTALER chez l’enfant de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont résumées dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais elles sont insuffisantes pour établir les recommandations relatives à la posologie adaptée.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de INNOVAIR NEXTHALER est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la dose minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes.

Lorsque celui-ci est obtenu 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.

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

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans : 2 inhalations 2 fois par jour

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).

Mode d’administration

Le dispositif nexthaler est un inhalateur déclenché par l’inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère ou une BPCO 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 inspiration 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

INNOVAIR NEXTHALER est disponible en deux tailles d’inhalateurs :

- un inhalateur contenant 120 inhalations
- un inhalateur contenant 180 inhalations

A. Ce conditionnement contient :

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 qui 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 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

1. 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.

2. 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.

3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre « 120 » ou « 180 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.

- **N'utilisez pas** un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » ou « 180 » - 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. Vérifier le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 120 » ou « 180 » 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 <u>rapidement et profondément</u> 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 à l'un des excipients (voir liste en rubrique 6.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est préférable 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 des 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, 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, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament, doit conduire à l'arrêt du traitement par INNOVAIR NEXTHALER et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.

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 épisodes aigus d'asthme, c'est-à-dire soit INNOVAIR NEXTHALER (pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme), soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent INNOVAIR NEXTHALER uniquement en traitement de fond).

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par INNOVAIR NEXTHALER doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé. La prise de INNOVAIR NEXTHALER « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose d'INNOVAIR NEXTHALER sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale efficace d'INNOVAIR NEXTHALER devra être utilisée (voir rubrique 4.2).

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

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie.

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 inhibition de la fonction 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. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentation par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement de la corticothérapie par voie orale par une corticothérapie par voie inhalée, la freination des fonctions surrénaliennes pouvant persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.

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 lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d’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. En cas d'asthme sévère la vigilance est requise 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 comme 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 préférable de surveiller la kaliémie dans ces situations.

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

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d’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 total 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 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 (exemple : ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut pas être exclu. La prudence est requise et une surveillance adaptée est recommandée en cas d'utilisation concomitante de ces produits.

Interactions pharmacodynamiques

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

A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres produits ß-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 altérer la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.

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

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant de façon concomitante des anesthésiants hydrocarbures halogénés.

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 d'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). Chez l'animal, des doses élevées de corticostéroïde 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 d'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 d'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 chez la femme qui allaite ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

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

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible en clinique humaine. 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, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (2 inhalations 2 fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. La survenue de tremblements n'a pas entrainé 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, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous en tant qu'effet de classe avec les corticostéroïdes inhalés.

Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (INNOVAIR NEXTHALER) sont indiqués ci-après, par classes de systèmes 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), inconnu (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organes	**Réaction indésirable**	**Fréquence**
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent
	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

Classe d’organes	Réaction indésirable	Fréquence
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’espace QT à 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 de dipropionate de béclométasone sont les mycoses buccales et les pneumonies. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticostéroïdes inhalés.

Voir rubrique 4.4 pour les 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/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 (angioedème) ont également été rapportées.

Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une majoration des sibilants bronchiques, de la toux et une dyspnée survenant immédiatement après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune information n'est disponible sur la sécurité d'emploi de INNOVAIR NEXTHALER chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Les données chez les adolescents de 12 à 17 ans sont limitées. Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menée chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été traités par INNOVAIR NEXTHALER ou la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé correspondante à la dose de 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte.

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 est de 2 inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise de INNOVAIR NEXTHALER (soit un total de 400 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 entrainé d'anomalies cliniquement significatives 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 par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets délétères sur les fonctions vitales et n'ont pas entrainé d'effets indésirables ni sévères ni graves.

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

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque d'inhibition des fonctions surrénaliennes (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.

Des doses uniques supérieures aux doses thérapeutiques jusqu'à 800 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 48 microgrammes de formotérol, administré par INNOVAIR NEXTHALER sont en général sans risque et bien tolérées.

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 à 1,5 µm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol de INNOVAIR NEXTHALER est en moyenne beaucoup 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 de l'ordre de 42 % de la dose nominale. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticostéroïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante (voir « Données cliniques »).

INNOVAIR NEXTHALER contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste 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 bêta-2adrénergique 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, poudre pour inhalation a été évaluée avec le plus faible dosage 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 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 ont significativement amélioré l’ASC0-12 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 relatives aux symptômes d'asthme, 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 par 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 capables d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients présentant un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ? 60 % des valeurs théoriques), et des patients présentant une bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) modérées et sévères (respectivement VEMS ? 50 % et 50 % des valeurs théoriques) étaient inclus dans 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 complémentaire menée en ouvert contre placebo afin d'évaluer le débit inspiratoire généré au travers de la spécialité INNOVAIR NEXTHALER a montré que des patients présentant une BPCO légère à sévère étaient en mesure d'utiliser efficacement le dispositif quel que soit leur état fonctionnel respiratoire.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans l'asthme avec INNOVAIR NEXTHALER pour les tranches d'âge pédiatriques de 5 à 11 ans et de 12 à 17 ans.

A ce jour, aucune expérience clinique sur INNOVAIR NEXTHALER n'est disponible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, et les données disponibles chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans sont limitées.

Au cours d'une étude clinique randomisée de 3 mois, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu soit INNOVAIR NEXTHALER soit la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose de 1 ou 2 inhalations deux fois par jour. La variation du VEMS pré-dose mesurée à la fin du traitement a été supérieure chez les adolescents par rapport aux adultes.

Voir également les rubriques 4.2 et 4.8 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

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 l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, par des 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 pré-systémique en 17-monopropionate de béclométasone, une partie de la dose absorbée est 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%).

Elimination

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

Populations particulières

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

Compte tenu de la métabolisation très rapide du dipropionate de béclométasone en des métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone) par les estérases intestinales, plasmatiques, pulmonaires et hépatiques la modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d’insuffisance hépatique est peu probable.

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. Dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, il n'a pas été observé de saturation de la liaison. 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 l'intervalle des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées sans mise en évidence d'une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Données cliniques

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

Les propriétés pharmacocinétiques d’INNOVAIR NEXTHALER poudre pour inhalation ont été comparées à celles de la formulation en solution pour inhalation pressurisée. L’analyse du composant corticostéroïde a été réalisée par la mesure du 17-monopropionate de béclométasone, le principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone.

L'absorption systémique et le métabolisme du dipropionate de béclométasone ont été rapides et la concentration maximale (Cmax) a été atteinte en 5 minutes après administration de la dose pour les deux traitements. La Cmax était plus élevée (+ 68%) avec INNOVAIR NEXTHALER poudre pour inhalation. L’ASCt était environ 3 fois plus élevée après l'inhalation d’INNOVAIR NEXTHALER par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La Cmax du 17-monopropionate de béclométasone, le principal métabolite actif, représentant environ 82% des concentrations sanguines totale, a été atteinte en moyenne après 30 min avec INNOVAIR NEXTHALER et 15 min avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La concentration plasmatique en 17-monopropionate de béclométasone était plus faible (Cmax -49% et ASCt -29%), après l'inhalation de la poudre pour inhalation par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. Après inhalation d’INNOVAIR NEXTHALER, la concentration maximale (Cmax) de formotérol a été atteinte dans les 5 minutes et a été plus élevée (+ 47%) avec la poudre pour inhalation, alors que l'exposition totale (ASCt) était comparable pour les deux

traitements.

Dans une étude, la biodisponibilité systémique pulmonaire a été étudiée en présence de charbon actif afin d'exclure l'absorption du médicament par le tractus gastro-intestinal, et en utilisant la chambre d'inhalation AeroChamber Plus pour le produit de référence (solution pour inhalation pressurisée). Dans cette étude, l'équivalence était observée entre l'inhalateur NEXTHALER et la solution pour inhalation pressurisée en termes de l'ASCt du 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol (le rapport poudre pour inhalation/solution pour inhalation pressurisée et les intervalles de confiance à 90 % étaient inclus dans l'intervalle 80-125 %). Cependant la Cmax du 17-monopropionate de béclométasone était plus faible (-38 %) avec le NEXTHALER.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. La présence 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, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin est connu et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'avec de fortes expositions systémiques du 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 $?_2$-sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des concentrations plasmatiques maternelles de formotérol inférieurs à celle attendues 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 carcinogène 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 du sachet, le médicament doit être utilisé dans un délai de six 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 :

Pas de précautions particulières de conservation concernant 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 contiennent chacun 1, 50 g ou 2, 22 g de poudre pour inhalation permettant de délivrer 120 inhalations ou 180 inhalations respectivement. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur thermoscellé en polyéthylène téréphtalate / aluminium / polyéthylène (PET/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 le médicament est inhalé. 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 produit 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 266 362 1 0 : 1.50 g de poudre pour inhalation (120 doses) dans un inhalateur (acrylonitrile butadiène styrène) ; boîte de 1 inhalateur.

- 34009 301 798 8 8 : 2.22 g de poudre pour inhalation (180 doses) dans un inhalateur (acrylonitrile butadiène styrène) ; boîte de 1 inhalateur.

- 34009 302 062 2 5 : 2 inhalateur(s) multidose(s) acrylonitrile butadiène styrène de 120 dose(s).Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet.

- 34009 302 062 3 2 : 3 inhalateur(s) multidose(s) acrylonitrile butadiène styrène de 120 dose(s).Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet.

- 34009 302 062 4 9 : 2 inhalateur(s) multidose(s) acrylonitrile butadiène styrène de 180 dose(s).Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet.

- 34009 302 062 5 6 : 3 inhalateur(s) multidose(s) acrylonitrile butadiène styrène de 180 dose(s).Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet.

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.