

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée de 10 mg de poudre pour inhalation contient :
200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 158,8 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et de 4,9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire :

Chaque dose mesurée 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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste d'action rapide 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.

Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte.

Note : il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation de Inuvair Nexthaler pour le traitement de la crise d'asthme aiguë.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Inuvair 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 un patient nécessite une association de doses autres que celles disponibles dans l'inhalateur, la dose appropriée de bêta₂-agoniste et/ou de corticoïde à administrer au moyen d'inhalateurs séparés doit être prescrite.

Compte tenu de sa distribution en particules ultrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non ultrafines. Pour le remplacement d'un traitement, il faut considérer que la dose quotidienne totale recommandée de dipropionate de béclométhasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que pour les spécialités contenant du dipropionate de béclométhasone et délivrant des particules non ultrafines, et doit être adaptée aux besoins de chaque patient.

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

Deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

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

Un plus faible dosage en dipropionate de béclométhasone dans le même dispositif Nexthaler est disponible pour la recherche du traitement minimal efficace (Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes).

Les patients devront être informés de la nécessité de prendre Inuvair Nexthaler tous les jours, même s'ils sont asymptomatiques.

Populations particulières

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Inuvair Nexthaler s'administre par 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 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

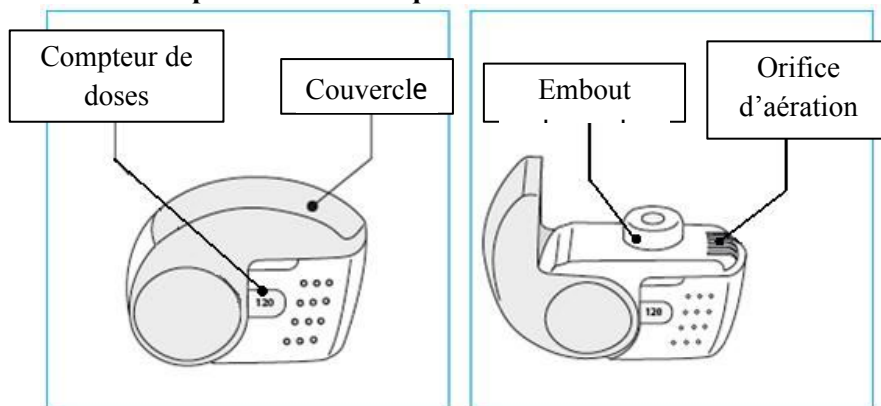
Pour les informations sur le contenu du conditionnement, voir rubrique 6.5.

Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste reprise sous la rubrique 6.5, ramenez votre inhalateur à la personne vous l'ayant 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 aux indications.
- 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 Nexthaler 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.

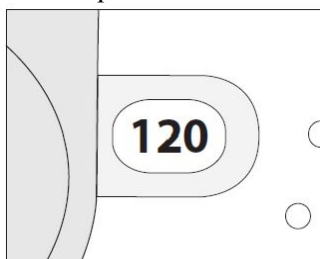
- **N'utilisez pas** votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
- Utilisez l'étiquette sur la boîte pour écrire la date d'ouverture du sachet.

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" 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 recevoir votre dose correctement, contactez votre pharmacien ou votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses a décompté une dose après une inhalation, attendez la prochaine prise programmée et prenez la normalement. Ne prenez pas une dose supplémentaire.

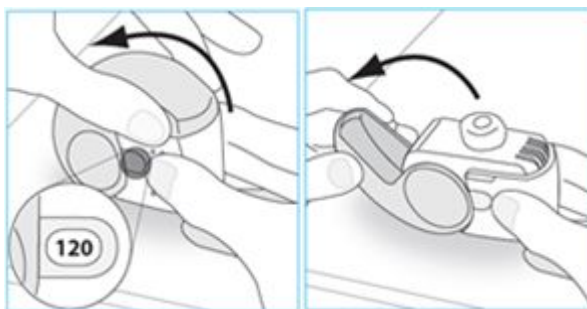
5.1. Ouvrir

1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.

2. Vérifier 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. Ouvrir entièrement le couvercle.

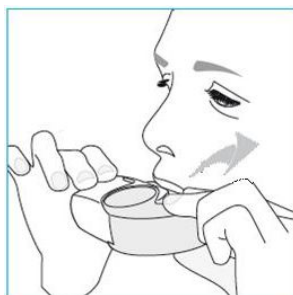


4. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.
 - N'expirez pas dans votre inhalateur.

5.2. Inhaler

Restez, si possible, debout ou assis en position verticale lors de l'inhalation.

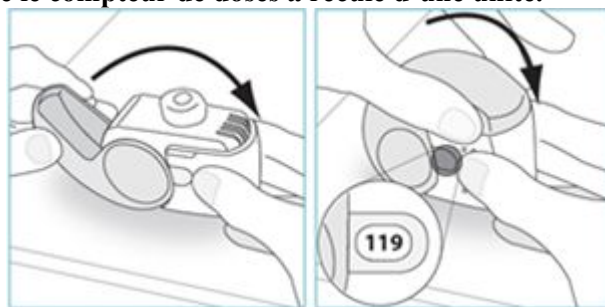
1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal.
 - Ne recouvrez pas l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur.
 - N'inhalez pas le produit à travers l'orifice d'aération.
2. Inspirez profondément par la bouche.
 - Vous pourrez sentir un goût lorsque vous prenez votre dose.
 - Vous devez 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.

5.3. Fermer

1. Remettez 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 les informations sur les conditions de conservation et les instructions d'élimination, voir rubrique 6.4 et 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de diminuer progressivement la dose en cas d'arrêt 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 Inuvair 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 Inuvair 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 Inuvair 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 après l'inhalation de ce médicament, avec augmentation immédiate du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée. Cette situation doit être traitée immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Inuvair Nexthaler doit être arrêté immédiatement, un examen clinique du patient doit être effectué et un autre traitement doit être instauré si nécessaire.

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

Un bronchodilatateur d'action rapide que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises aiguës d'asthme.

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Inuvair Nexthaler doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé.

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

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, particulièrement 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 béclométhasone 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 période de stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée.

Les patients passant d'un corticoïde oral à un corticoïde inhalé peuvent demeurer exposés à un risque de diminution de la réserve surrénalienne pendant une très longue durée. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu des corticoïdes inhalés pendant une longue durée à fortes doses sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de situation d'urgence ou d'intervention programmée susceptible d'induire un stress et d'envisager une corticothérapie appropriée. Une freination surrénalienne majeure peut nécessiter un avis spécialisé avant toute intervention programmée.

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

Inuvair 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 seconde). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d'Inuvair Nexthaler chez les patients présentant une thyrotoxicose, 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 souffrant d'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 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 recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

L'inhalation de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. La glycémie doit donc être étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d'Inuvair 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 apparaître 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 chorioretinopathie 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 béclométazone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le béclométazone 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 affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol. Inuvair Nexthaler ne doit donc pas être administré en association à un bêta-bloquant (y compris sous forme de collyre), sauf en cas de nécessité absolue.

L'utilisation concomitante d'autres produits β -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 procainamide, les phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénaire), 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 dotés de propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Inuvair Nexthaler chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométhasone 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'Inuvair 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'Inuvair 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 béclométhasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait. Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement. Il ne faut donc envisager l'administration d'Inuvair Nexthaler à des femmes qui allaitent que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de suspendre l'administration d'Inuvair 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 chez l'Homme. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométhasone 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

Inuvair Nexthaler n'a aucun effet ou un effet négligeable 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 Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400/24 microgrammes/jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'a été exclu de cet essai en raison de tremblements.

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

La sécurité d'emploi d'Inuvair 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, atteints d'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 basées sur les résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Inuvair Nexthaler administré aux posologies préconisées dans ce RCP pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Inuvair Nexthaler, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous par effet de classe potentiel des corticoïdes inhalés.

Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométazone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après par classe de systèmes d'organes. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base 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	Hypertriglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)	Fréquence inconnue
Affections oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Inconnu
Affections du système nerveux	Tremblements	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent

Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
	Ischémie myocardique	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	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
	Mauvaise progression des ondes r à	Peu fréquent

	l'électrocardiogramme	
--	-----------------------	--

Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QT.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclo mé tasone 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 Inuvair Nexthaler, mais communément observés lors de l'administration par inhalation du dipropionate de béclo mé tasone sont les infections buccales fongiques. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticoïdes inhalés.

Voir la rubrique 4.4 pour des mesures visant à minimiser le risque de survenue de mycoses buccales, de candidose orale et de dysphonie.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclo mé tasone) 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 Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes, mais communément observés au cours de l'administration de β_2 -agonistes tel que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, 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 (angioœdème) 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 difficulté 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

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

Luxembourg :

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

4.9 Surdosage

La dose maximale recommandée d'Inuvair Nexthaler 200/6 est de deux inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise d'Inuvair Nexthaler 200/6 (soit un total de 800 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone et 24 microgrammes 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 par voie inhalée de 100/6 microgrammes chacune (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone 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 sévères ou graves.

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

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

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclo mé tasone 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 béclo mé tasone 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires ; adrénérgiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques

Code ATC : R03AK08.

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Inuvair Nexthaler contient du dipropionate de béclo mé tasone et du formotérol sous forme de poudre sèche, délivrés en un aérosol extrafin avec un Diamètre Aérodynamique Médian en Masse (MMAD) de 1,4 à 1,7 μm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol d'Inuvair Nexthaler est en moyenne beaucoup plus petite que celle des particules délivrées par les formulations non extrafines.

Une étude d'Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes 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 corticoïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante.

Les mécanismes d'action des deux principes actifs d'Inuvair Nexthaler sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un bêta2-agoniste, des effets additifs des deux principes actifs sont observés en termes de réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclo mé tasone

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclo mé tasone 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-adrénérgique 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 persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Données cliniques

L'efficacité des deux composants d'Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation pour le faible dosage (100 microgrammes/6 microgrammes) a été évaluée au cours de trois études distinctes en comparaison à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 μg /6 μg chez des patients atteints d'un asthme persistant modéré à sévère. Globalement, 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.

Au cours d'une première étude, l'objectif principal a été l'évaluation de l'efficacité du composant corticoïde inhalé mesurée sur la bronchodilatation, (évalué par la mesure du volume expiratoire maximal par seconde avant administration de la dose [VEMS pré-dose]). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée dans la population des 696 patients atteints d'un asthme modéré à sévère par rapport à l'inclusion, après une période de traitement de trois mois avec une inhalation deux fois par jour et deux inhalations deux fois par jour, des deux formulations. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 ml. Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative du VEMS pré-dose entre Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation et la solution pour inhalation pressurisée, aux doses étudiées. 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, a été significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations.

Dans la seconde étude, l'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du composant β_2 -agoniste de longue durée d'action d'Inuvair 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 d'une inhalation et de quatre inhalations des deux substances actives d'Inuvair Nexthaler a significativement amélioré l'ASC₀₋₁₂ du VEMS comparativement au placebo. La non-infériorité a été établie pour Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation par rapport à la formulation en solution pour inhalation pressurisée pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet a été statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.

Dans la troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclo mé tasone et de formotérol en solution pour inhalation pressurisée a été administrée à la dose d'une inhalation deux fois par jour, 755 patients asthmatiques contrôlés ont été randomisés pour recevoir un traitement de huit semaines avec la même solution pour inhalation pressurisée, avec Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation ou avec 100 µg par dose de dipropionate de béclo mé tasone en poudre pour inhalation. Tous les traitements étaient administrés à la dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était le changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après huit semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs délivrant les associations médicamenteuses, toutes deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclo mé tasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs d'association au niveau des mesures des symptômes, 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 pour vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré avec l'inhalateur Nexthaler n'était pas influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou sa sévérité, afin d'établir si le dispositif permettait 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 maladie en mesure d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, comprenant des patients atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ≤ 60 % des valeurs théoriques), et des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée et sévère (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.

L'effet bronchodilatateur (ASC₀₋₁₂ du VEMS normalisée en fonction du temps) a été étudiée au cours d'une étude clinique en double aveugle, randomisée, croisée avec 5 permutations et contrôlée contre placebo chez 60 patients adultes présentant un asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé recevant deux doses différentes (1 ou 4 inhalations) d'Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes et d'Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/6 microgrammes ou un placebo. La différence moyenne ajustée (IC à 95 %) entre Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/6 microgrammes et Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes a été de 0,029 (-0,018 ; 0,076) l pour la faible dose de formotérol (1 inhalation – 6 µg) et de 0,027 (-0,020 ; 0,073) l pour la forte dose de formotérol (4 inhalations – 24 µg). Les résultats ont montré

que la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral pour la différence moyenne ajustée entre les traitements était largement supérieure à la limite préspecifiée de non-infériorité (-0,12 l), démontrant ainsi la non-infériorité prédéfinie (0,12 l) d'Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/6 microgrammes comparativement au faible dosage en termes d'ASC_{0-12h} du VEMS normalisée en fonction du temps aux deux doses 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 biotransformation

Le dipropionate de béclométasone inhalé est rapidement absorbé par les poumons ; avant son absorption, il est largement converti 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 absorbée l'est en tant que 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 (respectivement 150 et 120 litres/heure), 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 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 par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie en des métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), 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.

Linéarité/non-linéarité

Une étude de pharmacologie clinique a été menée dans le but d'évaluer la biodisponibilité pulmonaire des deux composants et l'exposition systémique totale à ceux-ci avec deux dosages différents de Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes). Ces paramètres ont été évalués après une dose unique (4 inhalations) de chaque formulation, dans les deux cas avec et sans blocage du charbon activé. L'étude était ouverte et croisée avec 6 permutations et comportait l'administration d'une dose unique. Au total, 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 (par exemple budésonide ou équivalent ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$) ou une faible dose d'une association fixe corticoïde/ β_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 ont été proportionnelles à la dose entre le dosage 200/6 et le dosage approuvé 100/6 dans les deux conditions d'étude (avec et sans charbon activé). La bioéquivalence du formotérol en termes de biodisponibilité pulmonaire et d'exposition systémique totale n'a pas été totalement démontrée dans cette étude, car la comparaison de deux dosages a indiqué que la limite inférieure de l'IC à 90 % de C_{max} et d' ASC_t se situait au-dessous de la limite inférieure de bioéquivalence à 80 %. Cette réduction de l'exposition systémique (qui représente 20 à 14 % de C_{max} et d' ASC_t) n'est pas préoccupante en termes de tolérance, car les effets systémiques (dont glycémie, kaliémie et paramètres cardiovasculaires) n'ont pas différé, ce qui indique que la tolérance d'Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes est au moins identique à celle d'Inuvair 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 déglutée après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutée 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. Aucun phénomène de saturation de la liaison n'a été observé dans la fourchette 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.

Biotransformation

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 isoenzymes 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 isoenzymes du CYP450.

Élimination

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 μg . En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 μg chez 12 sujets

sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administrations répétées.

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Une augmentation de l'exposition est cependant prévisible chez les patients présentant une cirrhose sévère, car le formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique.

Données cliniques

L'exposition systémique au dipropionate de béclométhasone et au formotérol en association a été comparée à l'administration des composants individuels. Aucun élément n'indique l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométhasone 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 à doses répétées des composants individuels d'Inuvair 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 béclométhasone 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 béclométhasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométhasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone (plus de 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 β_2 -sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs au taux attendus chez les patients traités par Inuvair Nexthaler.

Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométhasone/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. DONNÉES 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 :

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/Al/PE) ou en polyamide/aluminium/polyéthylène (PA/Al/PE). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Inuvair 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

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 NV

Luchthaven Brussel Nationaal 1K

1930 Zaventem

BELGIQUE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE483040

LU : 2016040052

- 0805272 : 1 inhalateur de 120 inhalations
- 0805286 : 2 inhalateurs de 120 inhalations chacun
- 0805305 : 3 inhalateurs de 120 inhalations chacun

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

Date de première autorisation : 20/11/2015

Date du dernier renouvellement : 27/05/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025