

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (ex-valve) contient :

200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela équivaut à une dose délivrée (ex-inhalateur) de 177,7 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande », ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Inuvair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie des composants d'**Inuvair** 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'association fixe, des doses adaptées de bronchodilatateurs bêta-2 agonistes et/ou de corticostéroïdes devront être prescrites par inhalateur séparé.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans **Inuvair** se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans **Inuvair** sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Par conséquent, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométhasone administrée avec **Inuvair** devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine.

En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométhasone non-extrafine à un traitement à Inuvair, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométhasone pour l'ajuster en fonction des besoins individuels du patient.

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus:

Deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

Inuvair 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement d'entretien. Une concentration plus faible (Inuvair 100/6) est disponible pour le traitement d'entretien et des symptômes.

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

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Inuvair 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 corticostéroïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Inuvair 200/6 **ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une stratégie d'une réduction des doses**. Un inhalateur identique à dose plus faible de dipropionate de béclométhasone existe pour cette stratégie de réduction de doses (Inuvair 100/6 microgrammes).

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

Groupes particuliers de patients :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'Inuvair en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

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

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

Mode d'administration

Inuvair doit être utilisé exclusivement par voie inhalée.

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

Inuvair est muni d'un compteur à l'arrière de l'inhalateur, ce qui montre combien de doses y restent. Pour la présentation de 120 doses, chaque fois que le patient presse la cartouche, une bouffée de médicament est libérée et le compteur compte à rebours par un. Pour la présentation de 180 doses, chaque fois que le patient presse la cartouche, le compteur tourne légèrement et le nombre de bouffées restantes s'affiche par intervalle de 20. Les patients devraient être conseillés de ne pas laisser tomber l'inhalateur car cela peut entraîner un décompte du compteur.

Tester l'inhalateur

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, les patients doivent libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement de l'inhalateur (préparation). Pour la préparation des cartouches de 120 ou 180 doses, le compteur/indicateur doit afficher respectivement 121 ou 180.

Après avoir testé l'inhalateur pour la première fois, le compteur doit lire 120 ou 180.

Instructions d'utilisation de l'inhalateur:

Si l'inhalateur a été exposé au froid sévère, les patients doivent le rechauffer dans leurs mains pendant quelques minutes, avant l'utilisation. L'inhalateur ne doit jamais être rechauffé par des moyens artificiels.

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

Les étapes présentées ci-dessous doivent être suivies :

1. Les patients doivent retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est bien propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Les patients doivent expirer aussi lentement et profondément que possible.
3. Les patients doivent tenir la cartouche verticalement la tête du dispositif dirigée vers le bas et enserrer l'embout buccal entre les lèvres sans mordre l'embout buccal.
4. Les patients doivent inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, les patients doivent appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.
5. Les patients doivent retenir leur respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Les patients ne doivent pas expirer dans l'inhalateur.

Si une bouffée supplémentaire est nécessaire, les patients doivent maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

IMPORTANT : Les patients ne doivent pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Après l'emploi, les patients doivent remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.

Les patients doivent être conseillés d'obtenir un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses ou l'indicateur indique le numéro 20. Ils doivent cesser d'utiliser l'inhalateur lorsque le compteur indique 0, puisque les bouffées restant dans le dispositif pourraient ne pas suffire pour libérer une dose complète.

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

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

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

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

Nettoyage

Il convient d'informer les patients de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux instructions de nettoyage qui y figurent. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, les patients devront retirer le capuchon de l'embout buccal et essuyer l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal avec un chiffon sec. **Les patients ne doivent jamais retirer la cartouche de l'actionneur et ne doivent jamais rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.**

Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions concernant l'utilisation optimale et l'entretien de l'inhalateur et de la chambre d'inhalation ainsi que la technique permettant de s'assurer de l'administration optimale du médicament inhalé au niveau des poumons pourront être fournies par leur médecin, leur pharmacien, ou une infirmière/un infirmier. Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® dès le déclenchement du système.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au dipropionate de béclométhasone, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Une hypokaliémie pouvant être grave peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme sévère car cet effet peut être potentialisé par l'hypoxie. L'administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet hypokaliémiant tels que les dérivés xanthiques, les stéroïdes ou les diurétiques peut également potentialiser l'hypokaliémie (voir rubrique 4.5). La prudence est également recommandée en cas d'asthme instable pour lequel de nombreux bronchodilatateurs de « secours » peuvent être utilisés. Il est recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

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

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

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

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

Si le patient trouve que le traitement est inefficace, il lui faut consulter un médecin. L'augmentation de l'usage des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de la maladie sous-jacente et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut engager le pronostic vital et nécessite un avis médical urgent. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie, inhalée ou orale, ou une antibiothérapie si une infection est suspectée.

Le traitement par Inuvair ne doit pas être initié pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Inuvair. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Inuvair, le traitement doit être poursuivi mais qu'un avis médical est requis.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal associé à une augmentation immédiate du sifflement bronchique et une respiration rapide peuvent se produire suite à l'inhalation de ce médicament. Cela doit être traité immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Inuvair doit être arrêté immédiatement, le patient évalué et un traitement alternatif instauré si nécessaire.

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

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

Il convient de rappeler aux patients de prendre Inuvair quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

Une fois les symptômes d'asthme contrôlés, il peut être envisagé de réduire graduellement la dose de Inuvair. Il est important d'examiner régulièrement le patient en cas de stratégie de réduction de doses. La dose minimale efficace d'Inuvair doit être utilisée ; Inuvair 100/6, avec une concentration moins élevée en béclométhasone, est disponible (voir aussi rubrique 4.2).

Les corticostéroïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec des corticostéroïdes administrés par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : 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 et plus rarement troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant).

Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticostéroïdes inhalés jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.

Les données pharmacocinétiques en dose unique (voir rubrique 5.2) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique totale du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclométhasone est diminuée alors que la quantité de dipropionate de béclométhasone sous sa forme inchangée qui atteint la circulation générale depuis les poumons est augmentée. Cependant

l'exposition systémique totale au dipropionate de béclométasone et à son métabolite actif restant inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de Inuvair en association avec la chambre d'inhalation.

L'administration prolongée de corticostéroïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë comprennent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou une diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques et peuvent 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 d'un traitement préalable par Inuvair, notamment si un risque d'altération de la fonction surrénalienne par la corticothérapie systémique précédente est pressenti.

Les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée peuvent rester exposés pendant longtemps à un risque de diminution de la fonction surrénalienne. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra d'évoquer le risque d'altération résiduelle en cas d'urgence et d'intervention programmée susceptibles d'induire un stress et d'envisager une corticothérapie appropriée dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention programmée en cas d'altération majeure de la fonction surrénalienne.

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

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

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 béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le métabolisme de la béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants peuvent diminuer voire inhiber l'effet du formotérol. Inuvair ne doit par conséquent pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) sauf en cas de raisons impérieuses.

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

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, des phénothiazines, des antihistaminiques, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut allonger 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 envers les bêta2-sympathomimétiques.

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme. Dans les études menées chez le rat, de fortes doses de dipropionate de béclo métasone en association fixe entraînaient une réduction de la fertilité des femelles et un effet embryotoxique (voir rubrique 5.3).

Grossesse

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

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'emploi d'Inuvair chez la femme enceinte. Les études animales de l'association du dipropionate de béclo métasone et du formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3, Données de sécurité préclinique). Du fait de l'effet tocolytique des bêta2-sympathomimétiques, la prudence est requise au cours de la période précédant l'accouchement. L'utilisation du formotérol est déconseillée pendant la grossesse et surtout en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, sauf en l'absence d'alternative (plus sûre).

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

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniquement notables concernant l'utilisation d'Inuvair 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 corticostéroïdes, soit sécrété dans le lait.

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

Il ne faut donc envisager l'administration d'Inuvair 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 doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

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

L'effet d'Inuvair sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (Inuvair) et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($\leq 1/10000$) et inconnu (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients atteints de BPCO.

Classe d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite, candidose orale	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite, pneumonie*	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie	Peu fréquent

	Thrombopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Agitation	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)	Inconnu
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblements, sensations vertigineuses	Peu fréquent
Troubles oculaires	Glaucome, cataracte	Très rare
	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Inconnu
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations, allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie,	Peu fréquent

	tachyarythmie, fibrillation auriculaire*.	
	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
Troubles d'origine vasculaires	Hyperémie, flush	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dysphonie	Fréquent
	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme, érythème pharyngé	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, hyperhydrose, urticaire	Peu fréquent
	Œdème de Quincke	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgies	Peu fréquent
	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Très rare
Troubles rénaux et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Très rare
Investigations	Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de	Peu fréquent

	corps cétoniques, diminution de la cortisolémie*	
	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent
	Diminution de la pression artérielle	Rare
	Diminution de la densité osseuse	Très rare

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par Inuvair 100/6 a été rapporté au cours d'un essai clinique pivot conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres réactions indésirables observées sous Inuvair 100/6 lors des essais cliniques conduits dans la BPCO comprenaient : une diminution de la cortisolémie et une fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (voir 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Parmi les réactions indésirables observées, celles qui sont typiques du formotérol sont les suivantes : hypokaliémie, céphalées, tremblements, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

Les réactions indésirables spécifiques du dipropionate de béclo mé tasone sont les suivantes : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge.

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

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

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

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

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées d'Inuvair 100/6 par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone et 72 microgrammes de formotérol) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Les traitements cumulatifs n'ont pas révélé d'effet anormal sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables sévères ou graves.

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

En cas de surdosage en formotérol, un traitement symptomatique est indiqué. 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. Il n'y a pas lieu d'entreprendre de mesures d'urgence, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Chez ces patients, 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 destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives : Adrénergiques, produits pour inhalation.

Code ATC : R03 AK08.

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Inuvair contient du dipropionate de béclo mé tasone et du formotérol. Ces deux principes actifs ont des mécanismes d'action différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticostéroïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de 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 des exacerbations

d'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Formotérol

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

Efficacité et sécurité cliniques d'Inuvair

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations. Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet d'Inuvair 100/6 HFA sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.

L'efficacité d'Inuvair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été évaluée sur la fonction pulmonaire dans une étude pivot de 12 semaines comparativement à un traitement par dipropionate de béclométasone en monothérapie chez des patients asthmatiques mal contrôlés par un traitement antérieur (associations de corticostéroïdes inhalés à doses fortes ou à doses moyennes + bêta-agonistes d'action longue). L'étude a démontré la supériorité d'Inuvair 200/6 HFA comparativement au dipropionate de béclométasone inhalé, en termes de modifications par rapport à l'inclusion, du débit de pointe expiratoire matinal moyen avant traitement (différence moyenne ajustée 18,53 L).

Dans une étude pivot de 24 semaines, le profil de sécurité d'Inuvair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été comparable à celui d'une association à dose fixe approuvée (fluticasone/salmétérol 500/50, 1 bouffée deux fois par jour). Aucun effet cliniquement notable n'a été observé avec Inuvair 200/6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après 6 mois de traitement.

L'étude a montré que Inuvair 200/6 et la combinaison fixe approuvée ne sont pas supérieurs aux dipropionate de béclométasone non-extrafine en monothérapie (2000 µg / jour) pour la différence du VEMS pré-dose du matin et le pourcentage de jours complets sans symptômes de l'asthme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol - Inuvair - a été comparée à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs

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

Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était

légèrement plus élevée après l'administration d'Inuvair que lorsque les produits étaient administrés séparément.

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

Une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains avec inhibition par charbon activé a démontré que la biodisponibilité pulmonaire du 17-monopropionate de béclométhasone dans la formulation d'Inuvair 200/6 est proportionnelle à la dose, par rapport au dosage à 100/6 {le rapport moyen entre la biodisponibilité systémique dans la formulation 200/6 et le dosage 100/6 est égal à 91,63 (Intervalle de confiance à 90 % : 83,79 ; 100,20)}. Concernant le fumarate de formotérol, le rapport moyen entre la biodisponibilité systémique dans la formulation 200/6 et le dosage 100/6 est égal à 86,15 (intervalle de confiance à 90 % : 75,94 ; 97,74).

Une autre étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains avec inhibition par charbon activé a démontré que l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclométhasone dans la formulation d'Inuvair 200/6 était proportionnelle à la dose, par rapport au dosage à 100/6 {le rapport moyen entre la biodisponibilité systémique dans la formulation 200/6 et le dosage 100/6 est égal à 89,2 (Intervalle de confiance à 90 % : 79,8 ; 99,7)}. Concernant le fumarate de formotérol, l'exposition systémique totale était inchangée ; {le rapport moyen entre la biodisponibilité systémique dans la formulation 200/6 et le dosage 100/6 est égal à 102,2 (intervalle de confiance à 90 % : 90,4 ; 115,5)}.

L'utilisation d'Inuvair 200/6 avec une chambre d'inhalation Aerochamber Plus® a augmenté respectivement de 25 % et 32 % la délivrance pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométhasone, le 17-monopropionate de béclométhasone, ainsi que du formotérol, alors que l'exposition systémique totale était légèrement réduite en ce qui concerne le 17-monopropionate de béclométhasone (de 17 %) et le formotérol (de 17 %) et a augmenté en ce qui concerne le dipropionate de béclométhasone inchangé (de 54 %).

Dipropionate de béclométhasone

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

Absorption, distribution et métabolisme

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

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

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

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

béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré.

Excrétion

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. Cependant, le dipropionate de béclométasone étant très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance à des produits plus polaires (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de sécurité du dipropionate de béclométasone.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'étant pas retrouvés dans les urines, il n'y a pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament 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 la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, on n'a pas observé de phénomène de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 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 groupement hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Excrétion

L'excrétion urinaire cumulée 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. Compte tenu des concentrations plasmatiques mesurées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères

(R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation relative de l'un des énantiomères après administration répétée. Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous forme de glucuronide.

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

Populations particulières

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol proches des taux attendus chez les patients traités par Inuvair.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Norflurane (HFA-134a)
Éthanol anhydre
Acide chlorhydrique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la délivrance au patient :

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

Après la délivrance :

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

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

Ne pas percer la cartouche.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour inhalation est contenue dans un récipient pressurisé en aluminium à revêtement interne doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur en plastique (polypropylène) qui comprend un compteur de doses (conditionnement de 120 doses) ou un indicateur de doses (conditionnement de 180 doses) et un embout buccal et est fourni avec un opercule.

Chaque conditionnement contient :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour les pharmacies :

Inscrire sur la boîte la date de délivrance au patient.

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

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9

1831 Diegem
Belgique

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE483031

LU: 2016040051

- 0805241: 1 flacon pressurisé de 120 doses
- 0805269: 2 flacons pressurisés de 120 doses chacun
- 0805255: 1 flacon pressurisé de 180 doses

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

Date de première autorisation : 20/11/2015

Date du dernier renouvellement : 27/05/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2026