

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée de 10 mg contient :

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

Excipients à effet notoire :

Chaque inhalation contient 9,9 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 ou blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ASTHME

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 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.

Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte.

BPCO

Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS<50% de la valeur prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie inhalée

ASTHME

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

La distribution en particules de taille extrafine rend nécessaire un ajustement posologique lorsque les patients remplacent une formulation caractérisée par une distribution de particules de taille non extrafine par Inuvair Nexthaler. Lors de ce remplacement de traitement, la dose journalière totale recommandée de dipropionate de bécloéthasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de bécloéthasone en particules non extrafines et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Cependant, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients remplaçant Inuvair, solution pour inhalation en flacon pressurisé par **Inuvair Nexthaler**, poudre pour inhalation.

Il existe deux stratégies de traitement:

A. Traitement d'entretien: Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise.

B. Traitement d'entretien et des symptômes: Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes.

A. Traitement d'entretien

Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de crise.

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

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

B. Traitement d'entretien et des symptômes

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Inuvair Nexthaler et utilisent aussi Inuvair Nexthaler, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes de l'asthme. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Inuvair en tant que médicament de crise.

On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Inuvair Nexthaler chez les patients avec :

- un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise
- des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale

Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires d'Inuvair Nexthaler pour le traitement des symptômes.

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

La dose d'entretien recommandée est une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée.

La dose journalière maximale est de 8 inhalations.

Il est fortement conseillé aux patients, qui nécessitent une utilisation fréquente des inhalations supplémentaires quotidienne, de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré.

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

La sécurité et l'efficacité d'Inuvair Nexthaler chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 5 à 11 ans en raison de problèmes de sécurité. Les données disponibles pour cette tranche d'âge sont récapitulées dans les rubriques 5.1 et 5.2. Les données cliniques actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont récapitulées dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être effectuée.

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

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

BPCO

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

Deux inhalations deux fois par jour.

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).

Mode d'administration

Nexthaler est un inhalateur actionné par la respiration. Les patients atteints d'asthme modéré et sévère ou une BPCO sont en mesure d'exercer un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de Nexthaler (voir la rubrique 5.1). La délivrance de Inuvair Nexthaler est indépendante du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que cette population de patients peut atteindre avec l'inhalateur.

L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour le succès du traitement. Il doit être recommandé aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions qui y sont présentées. Pour des raisons pratiques, le prescripteur trouvera ces instructions 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 avec l'inhalateur.

Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire. Lorsque le patient a ouvert l'inhalateur, mais n'a pas pratiqué d'inhalation et qu'il a refermé le couvercle, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre situé à l'intérieur de l'inhalateur ; la dose suivante peut être inhalée en toute sécurité.

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).

MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER

Inuvair Nexthaler 100/6 est disponible en deux tailles d'inhalateurs:

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

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.

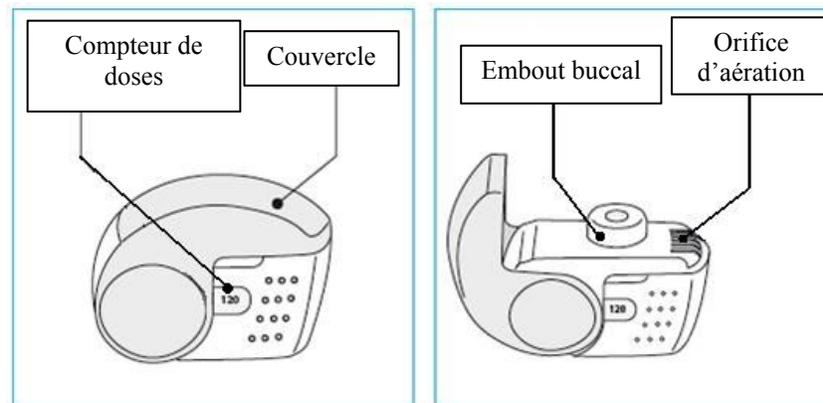
B. Mises en garde générales et précautions d'emploi

- **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.

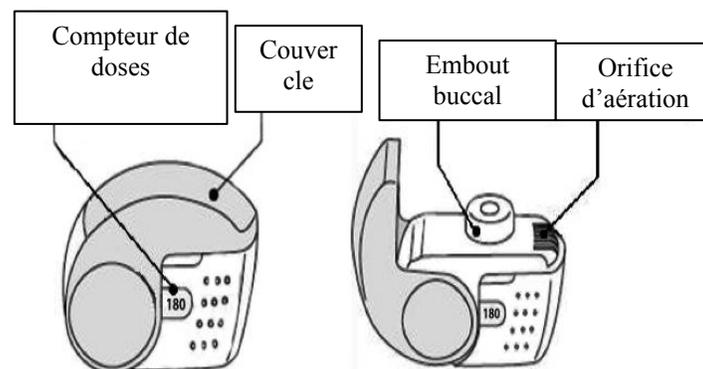
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité.
- **N'essayez pas** de démonter votre inhalateur Nexthaler pour une raison quelconque.

C. Principales caractéristiques de votre inhalateur Nexthaler

120: un inhalateur contenant 120 inhalations



180: un inhalateur contenant 180 inhalations



Administer 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.

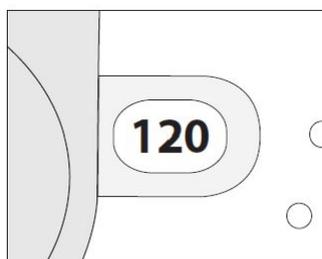
2. Inspectez votre inhalateur.

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

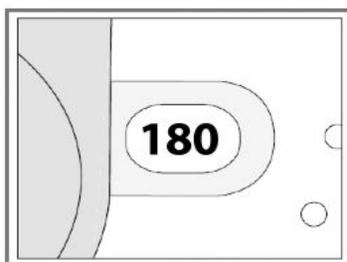
3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre "120 ou 180" s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.

- **N'utilisez pas** un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à "120 ou 180" – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

120: un inhalateur contenant 120 inhalations



180: un inhalateur contenant 180 inhalations



E. Comment utiliser votre inhalateur Nexthaler

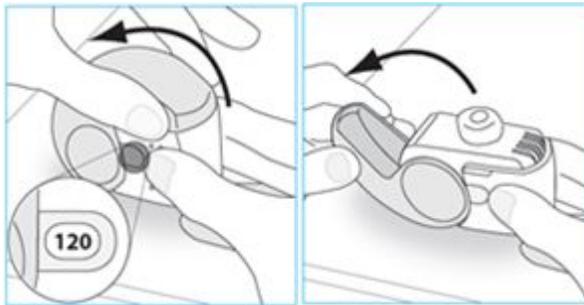
- Si vous n'êtes pas sûr de recevoir votre dose correctement, contactez votre pharmacien ou votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses a décompté une dose après une inhalation, attendez la prochaine prise programmée et prenez la normalement. Ne prenez pas une dose supplémentaire.

5.1.Ouvrir

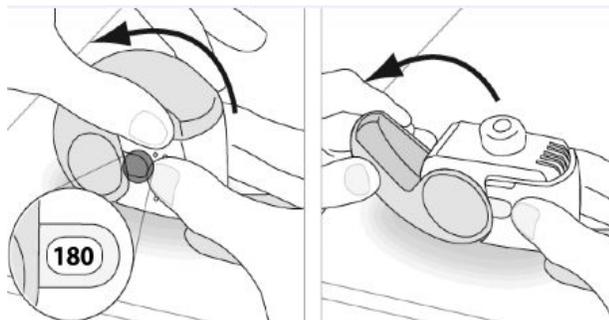
1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.

2. **Vérifier le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre “1” et “120 ou 180” montre que l’inhalateur contient des doses restantes.**
 - Si la fenêtre du compteur de doses affiche “0”, il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.
3. **Ouvrir entièrement le couvercle.**

120: un inhalateur contenant 120 inhalations



180: un inhalateur contenant 180 inhalations

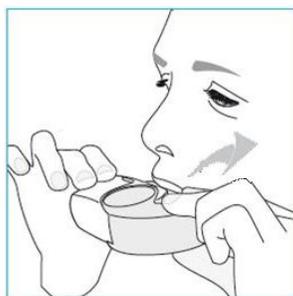


4. **Avant d’inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.**
 - **N’expirez pas** dans votre inhalateur.

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 rapidement et profondément par la bouche.**
 - Vous pourrez sentir un goût lorsque vous prenez votre dose.
 - Vous devrez 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.

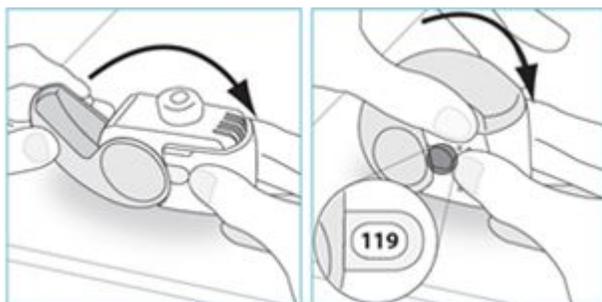


3. Retirez votre inhalateur de votre bouche.
4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
5. Expirez lentement.
 - N'expirez pas dans votre inhalateur.

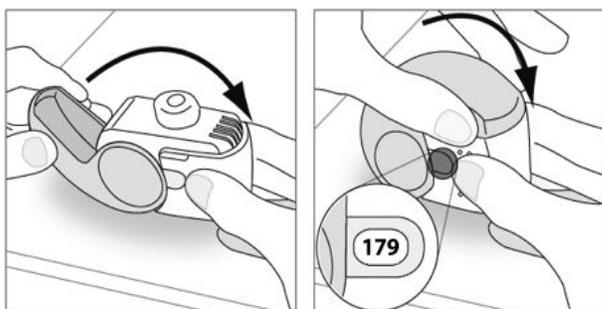
5.3.Fermer

1. Replacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle.
2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité.

120: un inhalateur contenant 120 inhalations



180: un inhalateur contenant 180 inhalations



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 à 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'interruption du traitement ; le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.

La prise en charge de l'asthme doit normalement suivre un programme par étapes, et la réponse du patient doit être contrôlée sur le plan clinique et par des épreuves fonctionnelles respiratoires. Si le patient juge son traitement inefficace, une attention médicale devra être apportée. Une augmentation de l'utilisation des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de l'affection sous-jacente et justifiera la réévaluation de la 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, l'augmentation immédiate du sifflement bronchique, de la toux ou de l'essoufflement témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament, doit conduire à un traitement immédiat par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide, à l'arrêt du traitement par Inuvair Nexthaler et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.

Inuvair Nexthaler n'est pas destiné à la prise en charge initiale de l'asthme.

Il faut conseiller aux patients en cas de traitement des crises et épisodes aigus d'asthme de garder à portée de main un bronchodilatateur d'action rapide, soit Inuvair Nexthaler (pour les patients

qui utilisent Inuvair Nexthaler pour le traitement d'entretien et des symptômes), soit un bronchodilatateur à action rapide à prendre séparément (pour tous les patients qui utilisent Inuvair uniquement pour le traitement d'entretien).

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Inuvair Nexthaler doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressés. Les inhalations d'Inuvair Nexthaler pour soulager les symptômes d'asthme doivent être utilisées pour soulager les symptômes mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, p. ex. avant un effort. Dans ce cas, il faut envisager l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une diminution de la dose d'Inuvair Nexthaler devra être progressivement mise en place. Il est important d'examiner régulièrement le patient. La dose minimale efficace d'Inuvair Nexthaler devra être utilisée (voir rubrique 4.2).

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

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, et plus rarement différents troubles psychologiques ou du comportement y compris l'hyperactivité psychomotrice, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression ou l'agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace à laquelle le contrôle de l'asthme est maintenu.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aigüe. 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 aigüe sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentation par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

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

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) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.

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

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de 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 bêta2 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 des médicaments bronchodilatateurs utilisés «à la demande» est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

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

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

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

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'interaction

Interactions pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le 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

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

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

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta2-sympathomimétiques.

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

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme. Dans les études chez le rat, la présence d'une dose élevée de dipropionate de béclométhasone dans l'association a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de 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 beta₂-sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.

L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

L'administration de Inuvair Nexthaler au cours de la grossesse peut uniquement être envisagée si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de 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 de 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 de Inuvair Nexthaler doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

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

Inuvair Nexthaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les tremblements constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler, des tremblements ont été observés uniquement avec le schéma posologique le plus élevé (deux inhalations deux fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause des tremblements.

Expérience chez les patients asthmatiques au cours des études cliniques

La sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées versus placebo, dans lesquelles 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 sécurité d'emploi de deux études cliniques pivots ayant porté sur l'administration de Inuvair Nexthaler aux posologies recommandées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été observé au cours des études cliniques sur Inuvair Nexthaler, mais ils ont été inclus dans le tableau comme potentiel effet indésirable de classes des corticostéroïdes inhalés.

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après. Ils sont classés par 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 $< 1/1.000$) et très rare ($\leq 1/10.000$), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Classe d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent
	Candidose orale	Peu fréquent
	Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	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 du système nerveux	Tremblement	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent
Affections oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Inconnu
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	Nausée	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Peu fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent
Investigations	Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Diminution du cortisol libre urinaire	Peu fréquent
	Diminution du cortisol sanguin	Peu fréquent
	Augmentation de la kaliémie	Peu fréquent
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent
	Mauvaise progression des ondes r à l'électrocardiogramme	Peu fréquent

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants : tremblement, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométazone sont les suivants : rhinopharyngites, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.

Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration par inhalation du dipropionate de béclométazone sont les infections buccales fongiques et la pneumonie. Des troubles du goût ont occasionnellement été notifiés au cours d'un traitement par les corticostéroïdes inhalés.

Veillez vous reporter à la rubrique 4.4 pour les mesures permettant de minimiser la survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie.

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

Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec des doses thérapeutiques de Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration de β_2 -agonistes comme le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation/diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et une myalgie. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angioedème) ont également été notées.

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

Population pédiatrique

D'après les données pharmacocinétiques disponibles, la sécurité d'Inuvair Nexthaler n'est pas démontrée chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Les informations cliniques recueillies chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont limitées (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menées chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu Inuvair Nexthaler ou la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose d'une ou deux inhalations deux fois par jour ; la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

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 de Inuvair Nexthaler par administration est de deux inhalations. Quatre inhalations cumulées de Inuvair Nexthaler (au total 400 µg de dipropionate de béclométhasone et 24 µg de formotérol administrés en dose unique) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Le traitement cumulé n'entraîne pas d'effet anormal cliniquement significatif sur les signes vitaux, ni d'effets indésirables graves ou sévères (voir également rubrique 4.8).

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

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

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardio-sélectifs 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 béclométhasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométhasone 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. Des doses uniques supérieures aux doses thérapeutiques jusqu'à 800 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 48 microgrammes de formotérol, administré via Inuvair Nexthaler sont en général sans risque et bien tolérées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : adrénérgiques, inhalés : formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes.

Code ATC: R03AK08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Inuvair Nexthaler contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol sous forme de poudre sèche dont la formulation résulte en un aérosol extrafin avec un diamètre aérodynamique médian en masse (DAMM) de 1,4 à 1,5 µm et un dépôt simultané des deux composants. Les particules d'aérosol de Inuvair Nexthaler sont en moyenne beaucoup plus petites que les particules délivrées par les formulations non extrafines.

Une étude sur le dépôt d'un médicament radiomarqué chez des adultes asthmatiques a montré qu'une forte proportion du médicament (estimée à 42 % de la dose nominale) a été déposée dans le poumon, avec un dépôt homogène dans les voies aériennes. Ces caractéristiques de délivrance justifient l'utilisation d'une faible dose de corticostéroïde avec des effets pharmacodynamiques locaux améliorés, qui ont été démontrés comme étant équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante (voir *Expérience clinique*).

Inuvair contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta₂, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta₂-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. 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.

Expérience clinique

L'efficacité des deux composants de Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation 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. D'une manière générale, l'efficacité des deux inhalateurs doit être considérée équivalente en pratique clinique à la dose 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 corticostéroïde inhalé mesurée sur la bronchodilatation (volume expiratoire maximal par seconde avant la dose [VEMS pré-dose]). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée chez 696 patients atteints d'un asthme symptomatique modéré à sévère à la fin

d'une période de traitement de trois mois, par rapport aux valeurs initiales, avec une inhalation deux fois par jour et deux inhalations deux fois par jour des deux formulations. Une augmentation moyenne d'au moins 250 ml a été observée. Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée au niveau du VEMS pré-dose entre Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation et la solution pour inhalation pressurisée, quelle que soit la dose. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La significativité statistique pour la relation dose-effet n'a pas été atteinte avec le VEMS pré-dose. Les mesures du contrôle de l'asthme, par exemple les scores des symptômes matinaux et vespéraux de l'asthme et le pourcentage de jours sans symptômes, se sont améliorées de manière significative entre les valeurs initiales et la fin de la période de traitement, en particulier pour les deux doses élevées des deux formulations.

Dans la seconde étude, l'objectif principal a été l'évaluation de l'efficacité du composant β_2 -agoniste de longue durée d'action de Inuvair Nexthaler. Dans cette étude, la bronchodilatation lors de l'administration de doses uniques et 12 heures après celles-ci a été mesurée par des séries d'évaluations spirométriques du VEMS (AUC du VEMS pendant au moins 80 % de la durée d'action du formotérol). Par rapport au placebo, une inhalation et quatre inhalations des deux produits actifs ont significativement amélioré l'AUC₀₋₁₂ du VEMS. Les deux doses de Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation ont été non inférieures à la dose correspondante de la formulation en solution pour inhalation pressurisée. Une relation dose-effet cliniquement statistiquement significative a été observée pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.

Dans la troisième étude, après une période de préinclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclométhasone 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 de dipropionate béclométhasone par dose en poudre pour inhalation, tous les traitements étant administrés à une dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal a été le changement entre les valeurs initiales et la période totale de traitement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen. Après huit semaines de traitement, aucune différence au niveau du critère principal n'a été observée entre les deux inhalateurs délivrant les associations médicamenteuses, tous les deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclométhasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs d'association au niveau des mesures symptomatiques, notamment le score du questionnaire de contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement de secours.

Une étude en ouvert, contrôlée versus 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, la maladie et la sévérité de la maladie, et que l'activation du dispositif et la délivrance du médicament pouvaient par conséquent être obtenues chez tous les patients. 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. Quarante-deux patients, âgés de 5 à 84 ans, comprenant des sujets atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ≤ 60 % des valeurs théoriques), et les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) modérées et sévères (respectivement VEMS ≥ 50 % et < 50 % des valeurs théoriques) ont participé à l'étude.

Tous les patients, quels 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.

Dans une étude supplémentaire en ouvert contre placebo, évaluant le profil inspiratoire par Inuvair Nexthaler chez des patients atteints de BPCO légère à sévère, il a été démontré, sans tenir compte de leur état fonctionnel, qu'ils étaient capables d'activer efficacement et d'utiliser le dispositif.

Population pédiatrique

Les données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'Inuvair Nexthaler chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sont très limitées.

Par rapport à l'administration d'une dose équivalente de produits autorisés, utilisés en association libre, délivrant dipropionate de béclométhasone anhydre (DPB) et formotérol (FF), l'administration d'une dose unique d'une formulation expérimentale à dose fixe délivrant les mêmes substances actives en particules extrafines qu'Inuvair Nexthaler, mais à un dosage inférieur (50 µg de DPB et 6 µg de FF), a conduit à une biodisponibilité systémique nettement supérieure des deux composants (voir rubrique 5.2).

Cette disponibilité systémique supérieure a été associée à une diminution statistiquement significative du taux de potassium plasmatique (estimation ponctuelle : 0,94 ; IC à 95 % : 0,92 ; 0,96) et à une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque moyennée dans le temps (estimation ponctuelle : 1,06 ; IC à 95 % : 1,01 ; 1,10). En outre, une tendance à une suppression du cortisol et une augmentation des valeurs du glucose urinaire a été observée chez les enfants du groupe test par rapport à ceux ayant reçu le traitement de référence.

Seules des informations limitées ont été recueillies chez les adolescents. Au cours d'une étude clinique randomisée de 3 mois, 162 sujets âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu soit Inuvair Nexthaler soit la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose de 1 ou 2 inhalations deux fois par jour. Le changement du VEMS pré-dose à la fin du traitement a été supérieur chez les adolescents par rapport aux adultes.

Voir également rubriques 4.2, 4.8 et 5.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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), donnant naissance à 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 biotransformation

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 et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométhasone dégluti est négligeable cependant la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométhasone provient d'une partie de la dose absorbée 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 (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). La transformation métabolique du dipropionate de béclométasone produit principalement (82 %) son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87%).

Elimination

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

Populations particulières

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une **insuffisance rénale ou hépatique**. Etant donné que le dipropionate de béclométasone est 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 tolérance du dipropionate de béclométasone.

Etant donné que ni le dipropionate de béclométasone ni ses métabolites n'ont été 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 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 61-64 %, 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 2-3 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 iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Elimination

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques 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 toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

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

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.

Population pédiatrique

Dans les études pharmacocinétiques à dose unique menées chez des enfants asmathiques âgés de 5 à 11 ans, deux formulations pédiatriques expérimentales à dose fixe délivrant les mêmes substances actives en particules extrafines qu'Inuvair Nexthaler, mais à des dosages inférieurs (A : 50 µg de DPB et 6 µg de FF [50/6] ; B : 35 µg de DPB et 4 µg de FF [35/4]), ont été comparées à des doses équivalentes de produits autorisés contenant du DPB et du FF administrés en association libre.

En raison de l'absence de charbon actif, seule l'exposition systémique a été déterminée et utilisée comme paramètre pour évaluer la sécurité.

Par rapport à l'association libre, l'association DPB/FF 50/6 a conduit à une augmentation de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) et des concentrations maximales (C_{max}) de l'ensemble des trois analytes : la substance mère (DPB inchangé), le métabolite actif 17-monopropionate de béclométasone (17-MPB) et le formotérol. La réduction consécutive du dosage d'environ 30 % pour arriver à la dose de DPB/FF de 35/4 a encore conduit à une nette augmentation de l' ASC_{0-t} du 17-MPB (estimation ponctuelle : 152,5 ; IC à 90 % : 141,1 ; 164,8) ainsi que de la substance mère DPB (estimation ponctuelle : 188,6 ; IC à 90 % : 163,8 ; 217,1). L' ASC_{0-t} du formotérol a été comprise dans l'intervalle de bioéquivalence de 80 % à 125 %, tandis que la C_{max} a été légèrement au-dessus.

Expérience clinique

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.

Les propriétés pharmacocinétiques de Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation ont été comparées à celles de la formulation en solution pour inhalation pressurisée. L'analyse du composant stéroïde s'est portée sur le 17-monopropionate de béclométhasone, le principal métabolite actif du dipropionate de béclométhasone.

L'absorption systémique et le métabolisme du dipropionate de béclométhasone a été rapide et la C_{max} a été atteinte en 5 minutes postdose pour les deux traitements, mais était plus élevée (+ 68%) avec Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation. L'ASC_t était environ 3 fois plus élevée après l'inhalation d'Inuvair Nexthaler par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La C_{max} du 17-monopropionate de béclométhasone, le principal métabolite actif, représentant environ 82% du taux sanguin total, a été atteinte en moyenne après 30 min avec le Nexthaler et 15 min avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La concentration plasmatique en 17-monopropionate de béclométhasone était plus faible (C_{max} -49% et ASC_t - 29%), après l'inhalation de la poudre pour inhalation par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. Après inhalation d'Inuvair Nexthaler, la concentration maximale (C_{max}) de formotérol a été atteinte dans les 5 minutes et a été plus élevée (+ 47%) pour la poudre pour inhalation, alors que l'exposition globale (ASC_t) était comparable pour les deux traitements.

Dans une étude, la délivrance pulmonaire relative a été explorée en utilisant le charbon actif afin d'exclure l'absorption du médicament par le tractus gastro-intestinal, et en utilisant un dispositif autorisé, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus[®] pour le produit de référence (solution pour inhalation pressurisée). Dans ce contexte, l'inhalateur Nexthaler et la solution pour inhalation pressurisée se sont avérés équivalents vis-à-vis de l'AUC_t des deux substances, le 17-monopropionate de béclométhasone et le formotérol (le rapport poudre pour inhalation/solution pour inhalation pressurisée et les intervalles de confiance à 90 % ont été inclus dans l'intervalle 80-125 %) ; cependant la C_{max} du 17-monopropionate de béclométhasone était plus faible (-38 %) après l'inhalation avec Nexthaler.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur les composants individuels de Inuvair Nexthaler ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme fondées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées. Le profil de toxicité de l'association reflète celle des composants individuels, sans augmentation de la toxicité ou des résultats 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. Il est bien connu que chez les animaux gravides, les doses fortes de corticoïdes 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 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 béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la 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 inférieurs aux taux prévus chez les patients traités par Inuvair Nexthaler.

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

6. 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 d'origine, à l'abri de l'humidité.
Ne pas retirer l'inhalateur de son sachet avant la première utilisation.

Avant la première ouverture du sachet :
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Après la première ouverture du sachet :
À conserver à une température ne dépassant pas 25 C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 1, 2 ou 3 inhalateurs Nexthaler, qui contiennent chacun 1,50 g ou 2,22 g de poudre pour inhalation permettent de délivrer 120 inhalations ou 180 inhalations respectivement. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur thermoscellé (sachet de

conditionnement) constitué de PET/Al/PE (polyéthylène téréphtalate / aluminium / polyéthylène) ou PA/Al/PE (polyamide/aluminium/Polyéthylène). 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 le médicament est inhalé. La coque inférieure et l'embout buccal sont constitués d'acrylonitrile butadiène styrène et le couvercle de polypropylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
Belgique

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

BE: BE432013

LU: 2013060180

- 0692621: 1 inhalateur de 120 inhalations
- 0692635: 2 inhalateurs de 120 inhalations chacun
- 0692649: 3 inhalateurs de 120 inhalations chacun
- 0873949: 1 inhalateur de 180 inhalations

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 13/12/2012

Date de dernière renouvellement: 02/05/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2024