

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/12 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée contient :

200 microgrammes de dipropionate de béclométasone (DPB) et 12 microgrammes de fumarate de formotérol (FF) dihydraté.

C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 173,9 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 10,4 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipients à effet notoire :

Chaque dose mesurée contient 19,75 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche ou presque blanche.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### ASTHME

Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'utilisation d'une association médicamenteuse (administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bêta<sub>2</sub> agoniste de longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bêta<sub>2</sub> agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ; ou
- chez les patients déjà convenablement contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement par bêta<sub>2</sub> agoniste de longue durée d'action.

Inuvair Nexthaler est indiqué chez les adultes.

##### 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 des bronchodilatateurs à action prolongée.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### ASTHME

Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie d'Inuvair Nexthaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie, que ce soit à l'initiation du traitement combiné ou pendant les phases d'ajustement de la dose. Si un patient donné a besoin d'une combinaison de doses différente de celles qui sont disponibles avec l'inhalateur combiné, des doses appropriées de bêta<sub>2</sub> agonistes et/ou de corticoïdes devront être prescrites séparément et administrées au moyen d'inhalateurs distincts.

Compte tenu de sa distribution en particules ultrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non ultrafines. Lors de ce remplacement de traitement, la dose quotidienne totale recommandée de dipropionate de béclométhasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de béclométhasone en particules non ultrafines 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.

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

**Une inhalation** deux fois par jour.

La dose quotidienne maximale est de **2 inhalations**.

Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/12 microgrammes ne doit être utilisé qu'en traitement d'entretien. Un dosage différent, Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes, est disponible pour le traitement d'entretien et le traitement de crise.

Les patients doivent être régulièrement réévalués par un médecin afin de vérifier que la posologie d'Inuvair Nexthaler reste optimale et de s'assurer qu'elle n'est modifiée que sur avis médical. Il doit être conseillé aux patients de prendre Inuvair Nexthaler tous les jours, même en l'absence de symptômes.

**BPCO**

***Doses recommandées pour les adultes âgés de 18 ans et plus :***

**Une inhalation** deux fois par jour.

La dose quotidienne maximale est de **2 inhalations**.

***Populations particulières*** : 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 Nexthaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

***Population pédiatrique***

Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/12 microgrammes ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

***Mode d'administration***

Inuvair Nexthaler s'administre par voie inhalée.

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

L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations modalités d'emploi qui y figurent. Pour des raisons pratiques, ces instructions figurent également ciaprès.

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

Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire. 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, se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4).

## MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER

### A. Contenu du conditionnement

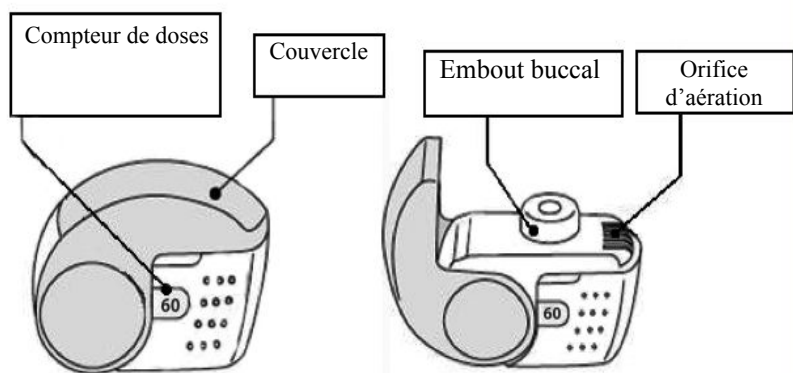
Pour les informations sur le contenu du conditionnement, voir la rubrique 6.5.

Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste reprise sous la rubrique 6.5, ramenez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau.

### B. Mises en garde générales et précautions d'emploi

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

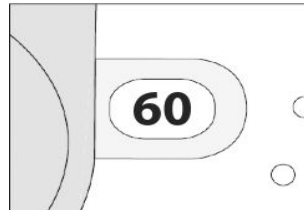
### C. Principales caractéristiques de votre inhalateur Nexthaler



Administrer une dose avec votre inhalateur Nexthaler ne nécessite que trois étapes simples: Ouvrir, Inhaler, Fermer.

## D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur Nexthaler

1. Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur.
  - N'utilisez pas votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
  - Utilisez l'étiquette sur la boîte pour écrire la date d'ouverture du sachet.
2. Inspectez votre inhalateur.
  - Si votre inhalateur est cassé ou paraît 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 « 60 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.
  - N'utilisez pas un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 60 » – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

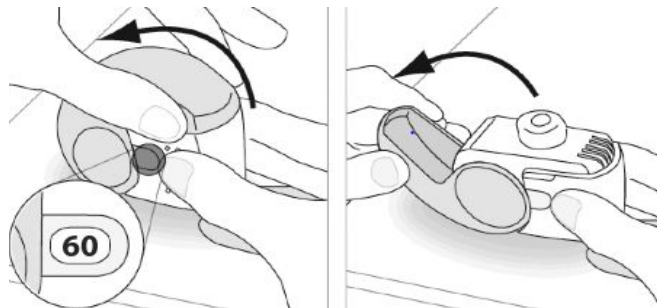


## E. Comment utiliser votre inhalateur Nexthaler

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

### E.1. Ouvrir

1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.
2. Vérifiez le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 60 » montre que l'inhalateur contient des doses restantes.
  - Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.
3. Ouvrir entièrement le couvercle.

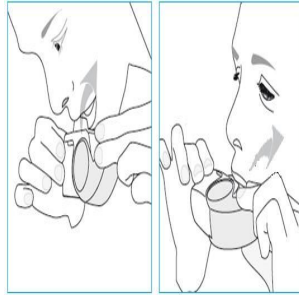


4. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.
  - N'expirez pas dans votre inhalateur.

## E.2. Inhaler

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

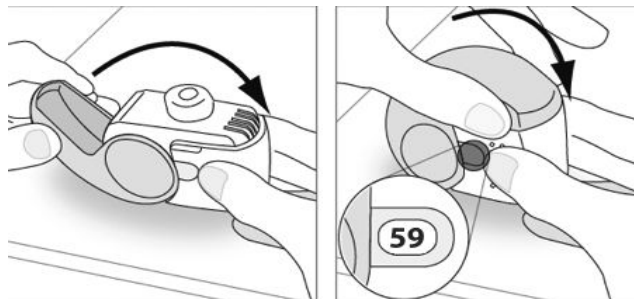
1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal.
  - Ne recouvrez pas l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur.
  - N'inhalez pas le produit à travers l'orifice d'aération.
2. Inspirez profondément par la bouche.
  - Vous pourrez sentir un goût lorsque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

## E.3. Fermer

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



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

## F. Nettoyage

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

## G. Conservation et élimination

Pour les informations sur les conditions de conservation et les instructions d'élimination, voir rubriques 6.4 et 6.6.

### 4.3 Contreindications

Hypersensibilité aux substances actives, aux protéines du lait 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 est réalisée par étapes et la réponse du patient doit être surveillée sur le plan clinique et au moyen d'explorations fonctionnelles respiratoires.

Si les patients estiment que le traitement est inefficace, ils doivent consulter. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs « de secours » pour soulager les crises indique une aggravation de l'asthme et doit conduire à une réévaluation de la conduite thérapeutique. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de l'asthme est susceptible d'engager le pronostic vital et nécessite un avis médical urgent. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie, par voie inhalée ou orale, ou une antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

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

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut apparaître après l'inhalation de ce médicament, avec augmentation immédiate du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée. Cette situation doit être traitée immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Il conviendra d'interrompre Inuvair Nexthaler aussitôt, d'examiner le patient et d'instaurer un autre traitement si nécessaire.

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

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

Il doit être rappelé aux patients de prendre Inuvair Nexthaler chaque jour conformément à leur prescription, même en l'absence de symptômes. Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose d'Inuvair Nexthaler sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale

efficace d'Inuvair Nexthaler devra être utilisée (un dosage inférieur, Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes poudre pour inhalation, est disponible ; voir rubrique 4.2).

#### Pneumonie chez les patients atteints de BPCO

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

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de penser que le niveau de risque de survenue d'une pneumonie varie en fonction du corticoïde inhalé.

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

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

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

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométazone supérieures aux doses préconisées. Les situations susceptibles de favoriser la crise d'insuffisance surrénale aiguë sont notamment : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes d'appel sont habituellement vagues, 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 supplémentaire par voie systémique couvrant la période de stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée.

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

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

Inuvair Nexthaler doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique,

cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.

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

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

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être provoquée par un traitement par bêta<sub>2</sub> agoniste. Les patients souffrant d'asthme sévère requièrent une attention particulière, car l'hypoxie peut potentialiser cet effet. L'administration concomitante de médicaments ayant un effet hypokaliémiant, comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut également augmenter le risque d'hypokaliémie (voir rubrique 4.5). La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise de médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations

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

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

Il doit être conseillé aux patients de se rincer la bouche, se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite afin de réduire le risque d'infection fongique 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 (CRSC), 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 béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le métabolisme du béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticoïdes 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 bêtabloquants (y compris sous forme de collyre) doivent être évités chez les patients asthmatiques. Si des bêtabloquants doivent impérativement être administrés, l'effet du formotérol sera réduit, voire supprimé.

L'utilisation concomitante d'autres produits bêtaadrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc d'être prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêtaadrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénaire), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

En outre, la Ldopa, la Lthyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta<sub>2</sub> sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamineoxydase ou par 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 corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des bêta<sub>2</sub> agonistes (voir rubrique 4.4). Chez les patients traités par des glucosides 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 des études chez le rat, la présence d'une dose élevée de dipropionate de béclométhasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (voir rubrique 5.3).

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Inuvair Nexthaler chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction et le fœtus après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3). Chez l'animal, des doses élevées de corticostéroïde administrées à des femelles gestantes entraînent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine. Du fait de l'effet tocolytique des bêta<sub>2</sub> sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement. L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

L'administration d'Inuvair Nexthaler au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels.

### Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Inuvair Nexthaler chez la femme qui allaite.

Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométhasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait.

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

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Inuvair Nexthaler en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### 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

La sécurité d'Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation a été évaluée principalement avec le dosage inférieur (100 microgrammes/6 microgrammes).

L'effet indésirable le plus fréquent était un tremblement. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400 microgrammes/24 microgrammes par jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'a été exclu de cet essai en raison de tremblements.

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

La sécurité d'emploi d'Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo ou contre traitement de référence au cours desquelles un total de 719 patients âgés d'au moins 12 ans, atteints d'un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau cidessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont basées sur les résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes administré aux posologies préconisées dans ce RCP pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes, mais cet effet figure dans le tableau cidessous par effet de classe potentiel des corticoïdes inhalés.

Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ciaprès par classe de systèmes d'organes. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet 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)	Inconnue
Affections oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Inconnu
Affections du système nerveux	Tremblement	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
	Ischémie myocardique	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent
Affections gastrointestinales	Nausées	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Peu fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent

Investigations	Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Diminution du cortisol libre urinaire	Peu fréquent
	Diminution du cortisol sanguin	Peu fréquent
	Augmentation de la kaliémie	Peu fréquent
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent
	Mauvaise progression des ondes R à l'électrocardiogramme	Peu fréquent

Parmi les effets indésirables observés, les effets spécifiquement associés au formotérol sont les suivants : tremblement, céphalée, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QT.

Parmi les effets indésirables observés, les effets spécifiquement associés au dipropionate de béclométhasone sont les suivants : rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin et augmentation de la glycémie.

Les effets indésirables supplémentaires non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes, mais communément associés à l'administration par inhalation du dipropionate de béclométhasone, sont d'autres mycoses buccales et la pneumonie. Des troubles du goût ont été occasionnellement rapportés lors des traitements par corticoïdes inhalés.

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

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

Les effets indésirables supplémentaires non rapportés lors des essais cliniques conduits avec des doses thérapeutiques d'Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes, mais communément observés au cours de l'administration de bêta<sub>2</sub>agonistes tel que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation ou diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du

traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies.

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

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

La dose maximale recommandée d'Inuvair Nexthaler 200/12 est d'une inhalation par prise.

Avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé, des doses cumulées allant jusqu'à douze bouffées de 100 microgrammes/6 microgrammes chacune (soit au total 1 200 microgrammes de dipropionate de béclométazone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas provoqué d'effets délétères sur les constantes vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables sévères ou graves.

Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta<sub>2</sub>adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir consiste à administrer un traitement symptomatique et de soutien. Les cas graves doivent être hospitalisés. Le recours à des bêtabloquants cardio-sélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande réserve compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêtabloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométazone supérieures aux doses recommandées peut provoquer un freinage surrénalien transitoire. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques

jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Chez ces patients, 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 suprathérapeutiques uniques allant jusqu'à 800 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 48 microgrammes de formotérol, administrées par Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes chez des patients atteints de BPCO sont en général sans risque et bien tolérées.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : adrénérgiques inhalés, adrénérgiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments à l'exclusion des anticholinérgiques.

Code ATC : R03AK08.

#### Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

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

Une étude de dépôt avec un produit radiomarqué réalisée chez des adultes asthmatiques avec Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes a montré une déposition pulmonaire élevée (de l'ordre de 42 % de la dose nominale) et homogène par les voies respiratoires. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticoïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante.

Les mécanismes d'action des deux substances actives d'Inuvair Nexthaler sont différents. Comme avec d'autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un bêta<sub>2</sub>agoniste, on observe des effets additifs concernant la réduction des exacerbations de l'asthme.

#### *Dipropionate de béclométhasone*

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

#### *Formotérol*

Le formotérol est un agoniste bêta<sub>2</sub>adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas d'obstruction réversible des voies aériennes. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

#### Données cliniques

##### **ASTHME (traitement d'entretien)**

L'efficacité des deux composants d'Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation pour le faible dosage (100 microgrammes/6 microgrammes) a été évaluée au cours de trois études distinctes en comparaison

à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 microgrammes/6 microgrammes chez des patients atteints d'un asthme persistant modéré à sévère. Globalement, les résultats sont en faveur d'une équivalence d'efficacité entre les 2 inhalateurs pour les doses de 1 et 2 inhalations deux fois par jour.

Au cours d'une première étude, l'objectif principal a été l'évaluation de l'efficacité du composant corticoïde inhalé mesurée sur la bronchodilatation, (évalué par la mesure du VEMS avant administration de la dose [VEMS pré-dose]). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée dans la population des 696 patients atteints d'un asthme modéré à sévère par rapport à l'inclusion, après une période de traitement de trois mois avec une inhalation deux fois par jour et deux inhalations deux fois par jour, des deux formulations. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 mL. Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative du VEMS pré-dose entre Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes poudre pour inhalation et la solution pour inhalation pressurisée, aux doses étudiées. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La relation dose-effet n'a pas atteint le seuil statistique de significativité pour le VEMS pré-dose. Le contrôle de l'asthme, mesuré par les scores des symptômes matinaux et vespéraux et le pourcentage de jours sans symptômes, a été significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations.

Dans la seconde étude, l'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du composant bêta<sub>2</sub>agoniste de longue durée d'action d'Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes. Dans cette étude, l'effet bronchodilatateur a été évalué jusqu'à 12 heures après l'administration de doses uniques, par des mesures spirométriques successives du VEMS (calcul de l'aire sous la courbe [ASC] du VEMS sur une période couvrant au moins 80 % de la durée d'action du formotérol). L'administration d'une inhalation et de quatre inhalations des deux substances actives d'Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes a significativement amélioré l'ASC<sub>0-12</sub> du VEMS comparativement au placebo. La noninfériorité a été établie pour Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation par rapport à la formulation en solution pour inhalation pressurisée pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet a été statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.

Dans la troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclo métasone 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 100/6 microgrammes poudre pour inhalation ou avec du dipropionate de béclo métasone 100 microgrammes par dose en poudre pour inhalation, tous administrés à raison de 1 inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était le changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après huit semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs délivrant les associations médicamenteuses, toutes deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclo métasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs d'association au niveau des mesures des symptômes, notamment le score des symptômes évalué par un questionnaire du contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement bronchodilatateur de secours.

## **BPCO**

Une étude en ouvert contre placebo a été effectuée pour vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré avec l'inhalateur Nexthaler n'était influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou sa sévérité, afin d'établir si le dispositif permettait la libération du médicament chez tout type de patient.

Le critère principal a été le pourcentage de patients de chaque tranche d'âge et de chaque groupe de maladie en mesure d'activer l'inhalateur. Quarante-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, comprenant des patients atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % ou ≤ 60 % des valeurs théoriques) et des patients atteints de BPCO modérée ou sévère (respectivement VEMS ≥ 50 % ou < 50 % des valeurs théoriques) ont participé à l'étude. Tous les patients étudiés, quel que soient leur âge, leur maladie et la sévérité de la maladie, ont été en mesure de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur Nexthaler.

Une étude complémentaire menée en ouvert contre placebo afin d'évaluer le débit inspiratoire généré au travers du dispositif Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes a montré que des patients atteints de BPCO légère à sévère étaient en mesure d'utiliser efficacement le dispositif quel que soit leur limitation fonctionnelle.

## 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 17monopropionate de béclométhasone (17MPB), dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la pro-drogue dipropionate de béclométhasone.

#### *Absorption, distribution et biotransformation*

Le dipropionate de béclométhasone inhalé est rapidement absorbé par les poumons ; avant son absorption, il est largement converti en son métabolite actif, le 17monopropionate de béclométhasone, par des enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométhasone déglutée est négligeable. Cependant, en raison de sa transformation présystémique en 17monopropionate de béclométhasone, une partie de la dose absorbée l'est en tant que métabolite actif.

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

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

Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (respectivement 150 et 120 L/h), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométhasone (20 L) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L). Le dipropionate de béclométhasone est métabolisé principalement (82 %) en son métabolite actif, le 17monopropionate de béclométhasone.

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

#### *Elimination*

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

#### *Populations particulières*

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une **insuffisance rénale ou hépatique**. Compte tenu de la métabolisation très rapide du dipropionate de béclométhasone par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les

poumons et le foie en des métabolites plus polarisés (21monopropionate de béclométasone, 17monopropionate de béclométasone et béclométasone), la modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d'insuffisance hépatique est peu probable.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'ont pas été retrouvés dans les urines. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale est peu probable.

### 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 aérosoldoseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Aucun phénomène de saturation de la liaison n'a été observé dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demivie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

#### *Biotransformation*

Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une Odéméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'hydroxyle. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la Odéméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'inhibe pas les isoenzymes 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 demivie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % de la substance active inchangée qui est excrétée dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administrations répétées.

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

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

#### *Populations particulières*

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

#### Données cliniques

L'exposition systémique au dipropionate de béclométasone 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.

Une étude de pharmacocinétique à dose unique a été menée chez des sujets sains dans le but d'évaluer la biodisponibilité pulmonaire (en utilisant la technique du charbon activé) et l'exposition systémique totale (sans charbon activé) de la formulation pour inhalateur de poudre sèche (IPS) Inuvair Nexthaler 200/12 microgrammes et de la formulation pour IPS associant le dipropionate de béclométhasone et le fumarate de formotérol dihydraté au dosage de 100/6 microgrammes.

Les résultats de cette étude indiquent que l'exposition systémique totale et la biodisponibilité pulmonaire du formotérol, du DPB et du 17MPB sont similaires après l'utilisation de l'IPS CHF 1535 200/12 (2 inhalations) et de l'IPS CHF 1535 100/6 (4 inhalations) : les intervalles de confiance (IC) à 90 % après comparaison des traitements (200/12 vs 100/6) pour toutes les principales variables pharmacocinétiques ( $ASC_{0t}$  et  $C_{max}$  pour le FF, le DPB et le 17MPB avec et sans charbon activé) se situaient entièrement dans les limites d'acceptation de la bioéquivalence comprises entre 80 % et 125 %.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études effectuées chez l'animal avec le dipropionate de béclométhasone et le formotérol administrés en association ou séparément était principalement constituée d'effets associés à une activité pharmacologique accrue. Ces effets sont en lien avec l'activité immunosuppressive du dipropionate de béclométhasone et les effets cardiovasculaires connus du formotérol observés essentiellement chez le chien. L'administration de l'association n'a entraîné ni augmentation de la toxicité ni aucune manifestation inattendue.

Les études effectuées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dosedépendants. La présence de doses élevées de dipropionate de béclométhasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles, à une diminution du nombre d'implantations et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intrautérine, est connu et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométhasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17monopropionate de béclométhasone (plus de 200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta<sub>2</sub>sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par Inuvair Nexthaler.

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (contient de petites quantités de protéines de lait)  
Stéarate de magnésium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne retirer l'inhalateur de son sachet en aluminium qu'immédiatement 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 :

A 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, chacun, permettent de délivrer 60 inhalations. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur thermoscellé en PET/Al/PE (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène) ou en 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 qui est 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 MARCHE**

Chiesi SA/NV  
Telecomlaan 9  
B-1831 Diegem

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE: BE558373

LU: 2020060141

- 0890838: 1 inhalateur contient 60 inhalations
- 0890841: 2 inhalateurs contiennent 120 (2 fois 60) inhalations
- 0890855: 3 inhalateurs contiennent 180 (3 fois 60) inhalations

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

Date de dernière renouvellement:

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/2023