

MENTIONS LEGALES COMPLETES

INNOVAIR SPRAY 200/6 µg/dose

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Innovair 200/6 microgrammes par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque dose délivrée contient : 200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela équivaut à une dose délivrée au travers de l'embout buccal de 177,7 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution pour inhalation en flacon pressurisé. La cartouche contient une solution incolore à jaunâtre. La cartouche est placée dans un inhalateur en plastique comprenant un embout buccal et un capuchon protecteur. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** Innovair est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur 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. **Posologie et mode d'administration : Posologie** Innovair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Innovair 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 les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément. Le dipropionate de béclométhasone contenu dans Innovair se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone «non-extrafine» (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation «extrafine» contenus dans Innovair sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométhasone administrée avec Innovair devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. Lorsqu'un traitement par INNOVAIR est initié chez un patient traité par une formulation de béclométhasone délivrant des particules non-extrafines, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométhasone pour l'ajuster en fonction des besoins du patient. Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus : Deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations. Innovair 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement continu de fond. Un dosage plus faible (Innovair 100/6) est disponible pour le traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, en cas de besoin. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence un bronchodilatateur à courte durée d'action à leur disposition en traitement de secours pour traiter les symptômes d'asthme. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant de maintenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Innovair, l'administration d'un corticostéroïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Innovair 200/6 n'est pas adapté pour une phase de réduction des doses. Dans cette utilisation, il convient d'utiliser un inhalateur identique contenant des doses plus faibles de dipropionate de béclométhasone (Innovair 100/6 microgrammes). Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement par Innovair de façon quotidienne, même si la symptomatologie a régressé. Populations spécifiques Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Innovair en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques »). Enfant et adolescent de moins de 18 ans : Innovair 200/6 ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. **Mode d'administration** Voie inhalée. Afin de s'assurer de

l'utilisation correcte du dispositif d'inhalation par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux instructions qui y figurent. Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, une bouffée doit être libérée dans le vide par une pression afin de vérifier le bon fonctionnement de l'inhalateur. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.

Utilisation de l'inhalateur: **1.** Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est bien propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger. **2.** Expirer aussi lentement et profondément que possible. **3.** Tenir la cartouche verticalement la tête du dispositif dirigée vers le bas et placer l'embout buccal entre les lèvres. Ne pas mordre l'embout buccal. **4.** Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée. **5.** Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Ne pas expirer dans l'inhalateur. Si une bouffée supplémentaire est nécessaire, maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5. Après l'emploi, remettre le capuchon protecteur. **IMPORTANT :** Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement. Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2. Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'inhalateur peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur. Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer la cartouche.

Nettoyage de l'inhalateur Lire attentivement la notice et se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, retirer la cartouche en métal de la coque en plastique et enlever le capuchon de l'embout buccal. Rincer l'embout buccal et le capuchon à l'eau chaude. Laisser l'inhalateur sécher toute la nuit avant de remettre la cartouche en métal dans la coque en plastique et avant de remettre le capuchon sur l'embout buccal. Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus™ peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée de l'inhalateur et de la chambre d'inhalation ainsi que la technique permettant de s'assurer de l'administration optimale du médicament inhalé au niveau des poumons pourront être fournies par le médecin, le pharmacien, ou une infirmier(ère). Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation AeroChamber Plus™ dès le déclenchement du système.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « liste des excipients ».

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Innovair doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier un 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, connu ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol peut lui-même induire un allongement de l'intervalle QTc. La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d'Innovair chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée. Une hypokaliémie sévère ayant des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. Les patients présentant un 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, tels que les

dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie (voir rubrique « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques. En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d'Innovair devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie. Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticostéroïdes, Innovair doit être administré avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires. Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement par Innovair. Si le contrôle de l'asthme s'avère insuffisant avec le traitement, un avis médical est requis. L'augmentation de l'usage des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de la maladie sous-jacente et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut engager le pronostic vital et nécessite un avis médical urgent. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie, inhalée ou orale, ou une antibiothérapie en cas d'infection. Le traitement par Innovair ne doit pas être initié 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 Innovair. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Innovair, 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 avec augmentation du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation de ce médicament. Le bronchospasme doit être traité à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Innovair doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé. Innovair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. Pour le traitement de crises aiguës d'asthme, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Il convient de rappeler aux patients de prendre Innovair quotidiennement, en se conformant à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. Une fois les symptômes d'asthme contrôlés, les doses d'Innovair seront progressivement diminuées sous surveillance régulière. La dose minimale efficace d'Innovair devra être utilisée. Une présentation Innovair 100/6, ayant un plus faible dosage en béclométhasone, est disponible (voir aussi rubrique « posologie et mode d'administration »). Les corticostéroïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme. Les données pharmacocinétiques en dose unique (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques ») n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus™ par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclométhasone est diminuée alors que le dipropionate de béclométhasone sous sa forme inchangée, absorbé au niveau du poumon est augmenté. Cependant l'exposition systémique totale au dipropionate de béclométhasone et à son métabolite actif restant inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation d'Innovair en association avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus™. L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance

surrénale aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénale aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Une corticothérapie de supplémentation par voie systémique doit être envisagée pendant toute la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée. Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Innovair, notamment si un risque d'altération de la fonction surrénalienne par la corticothérapie systémique précédente est pressenti. La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps chez les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée. 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 surrénale persistante dans les situations susceptibles d'induire un stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, et d'envisager une corticothérapie appropriée. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination surrénalienne majeure. 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. Innovair contient une petite quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par bouffée. Aux doses normales, cette quantité d'éthanol est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le patient.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Interactions pharmacocinétiques

Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450. **Interactions pharmacodynamiques** Les bêta-bloquants peuvent diminuer voire inhiber l'effet du formotérol. Innovair ne doit donc pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) sauf nécessité absolue. L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques. Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procainamide, des phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénaire), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta2-sympathomimétiques. Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ou par des médicaments ayant des 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 agonistes des récepteurs bêta-2 (voir rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie. Innovair contient une petite quantité d'éthanol. Il y a un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles recevant du disulfirame ou du métronidazole.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Il n'y a pas de données ou de démonstration de la sécurité d'emploi du gaz propulseur HFA-134a chez la femme enceinte ou qui allaite. Toutefois, les études animales concernant l'effet du HFA-134a sur la reproduction et le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement notable. **Grossesse** Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair 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 « données de sécurité préclinique », ci-dessous). Du fait de l'effet tocolytique des bêta2-sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.

L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie. L'administration d'Innovair au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels. **Allaitement** Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair 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. L'administration d'Innovair à des femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels. La décision d'interrompre/de suspendre l'administration de Innovair doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère. **Fertilité** Il n'existe pas de données humaines concernant la fertilité. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométhasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (voir rubrique « données de sécurité préclinique »).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Innovair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : La présence de dipropionate de béclométhasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans Innovair peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables supplémentaires. Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Innovair) et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et très rare ($\leq 1/10000$). Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients atteints de BPCO.

Classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite, candidose orale	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite, pneumonie*	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie	Peu fréquent
	Thrombopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Agitation	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)	Fréquence non connue
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblements, sensations vertigineuses	Peu fréquent
Troubles oculaires	Glaucome, cataracte	Très rare
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations, allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie,	Peu fréquent

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

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par Innovair 100/6 a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres réactions indésirables observées avec Innovair lors des essais cliniques conduits dans la BPCO ont été : diminution de la cortisolémie et fibrillation auriculaire. Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (voir 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc. Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge. Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Une candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique, le traitement par Innovair étant poursuivi en même temps. Les corticostéroïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge ont également été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** : Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées d'Innovair 100/6 par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 72 microgrammes de formotérol) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur les fonctions vitales ni d'effets indésirables sévères ou graves. Un surdosage en formotérol peut entraîner les effets spécifiques des agonistes bêta2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie. En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise. Un surdosage aigu par inhalation de doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne transitoire. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme. Le surdosage chronique en dipropionate de béclométhasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (voir rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives. Code ATC : R03 AK08. **Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques** Innovair contient du dipropionate de béclométhasone et du formotérol. Ces deux principes actifs ont des mécanismes d'action différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticostéroïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme. **Dipropionate de 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 des 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 réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique. **Efficacité et sécurité clinique d'Innovair** : Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations. Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet d'Innovair 100/6 sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométhasone utilisé seul. L'efficacité de Innovair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été évaluée sur la fonction pulmonaire dans une étude pivot de 12 semaines comparativement à un traitement par dipropionate de béclométhasone en monothérapie chez des patients asthmatiques mal contrôlés par un traitement antérieur (associations de corticostéroïdes inhalés à doses fortes ou à doses moyennes + bêta-agonistes d'action longue). L'étude a démontré une supériorité de Innovair 200/6 HFA comparativement au dipropionate de béclométhasone inhalé, en termes de modifications par rapport à l'inclusion, du débit de pointe expiratoire matinal moyen avant traitement (différence moyenne ajustée 18,53 litres). Dans une étude pivot de 24 semaines, le profil de sécurité de Innovair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été comparable à celui d'une association fixe approuvée (fluticasone/salmétérol 500/50, 1 bouffée deux fois par jour). Aucun effet cliniquement notable n'a été observé avec Innovair 200/6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après 6 mois de traitement. Cette étude a montré que Innovair 200/6 µg et l'association fixe n'étaient pas supérieures au dipropionate de béclométhasone non extra fine en monothérapie (2000 µg/jour) en terme de modification du VEMS matinal pré-dose et du pourcentage de jours sans symptôme.

Propriétés pharmacocinétiques : L'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol - Innovair - a été comparée à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe Innovair (4 bouffées de 100/6 microgrammes) ou par une dose unique de dipropionate de béclométhasone CFC (4 bouffées de 250 microgrammes) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 microgrammes), l'air sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif du dipropionate de béclométhasone (17-monopropionate de béclométhasone) et sa concentration plasmatique maximale (Cmax) ont été réduites respectivement de 35 % et 19 % avec l'association fixe, comparativement à la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométhasone CFC. Par contre, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométhasone CFC seul. Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était légèrement plus élevée après l'administration d'Innovair que lorsque les produits étaient administrés séparément. Il n'y a pas d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques systémiques entre le dipropionate de béclométhasone et le formotérol. Une étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une biodisponibilité pulmonaire du 17-monopropionate de béclométhasone proportionnelle à la dose avec Innovair 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 91,63 [intervalle de confiance à 90 % : 83,79 ; 100,20]. Concernant le fumarate de formotérol, le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 86,15 [intervalle de confiance à 90 % : 75,94 ; 97,74]. Une autre étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une exposition systémique au 17-monopropionate de béclométhasone proportionnelle à la dose avec Innovair 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 89,2 [intervalle de confiance à 90 % : 79,8 ; 99,7]. Concernant le fumarate de formotérol, l'exposition systémique totale était inchangée. Le rapport moyen de la biodisponibilité

systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 102,2 [intervalle de confiance à 90 % : 90,4 ; 115,5]. L'utilisation d'Innovair 200/6 avec une chambre d'inhalation Aerochamber Plus TM a entraîné une augmentation de la délivrance au poumon de 25 % du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, et de 32 % du formotérol. L'exposition systémique totale du 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol était légèrement réduite (17 % pour chacun) alors que celle du dipropionate de béclométasone restait inchangée (54 %).

Dipropionate de béclométasone Le dipropionate de béclométasone est une pro-drogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes estérases, en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire locale est plus intense que celle du dipropionate de béclométasone (pro-drogue). Absorption, Distribution et Métabolisme Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons. Avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une absorption de 41 % sous la forme du métabolite actif. L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée. Après inhalation, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87%). Excrétion Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone. Populations spécifiques La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé en métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), par les estérases présentes au niveau intestinal, dans le sérum, les poumons et le foie. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d'insuffisance hépatique. 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 déglutée après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutée sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'a pas été observé de saturation de la liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol. Métabolisme Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du

formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450. Excrétion 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 observées 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 produit inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a pas d'élément suggérant 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 inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous forme de glucuronide. Un total de 67 % d'une dose orale de formotérol est excrété dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations spécifiques Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement métabolisé par le foie, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** : Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou isolément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, essentiellement manifestes chez le chien. Il n'a pas été observé d'augmentation de la toxicité ni de survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association. Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'administration de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, avec notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérine est connu et il est donc probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient imputables au dipropionate de béclométasone. 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 parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-mimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par Innovair. 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. Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** **Liste des excipients** norflurane (HFA-134a), ethanol anhydre, acide chlorhydrique. **Durée de conservation** 20 mois **Précautions particulières de conservation** : Avant la délivrance au patient : A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) (pendant 15 mois au maximum). Après la délivrance : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C (pendant 5 mois au maximum). **Nature et contenu de l'emballage extérieur** La solution pour inhalation est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur en plastique (polypropylène) qui comprend un embout buccal et un capuchon protecteur en polypropylène. Chaque conditionnement contient : 1 flacon pressurisé délivrant 120 doses ou 2 flacons pressurisés délivrant 120 doses chacun ou 1 flacon pressurisé délivrant 180 doses Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pour les pharmacies : Inscrire sur la boîte la date de délivrance au patient. Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 5 mois entre la date de délivrance du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 34009 300 400 3 4 : 1 flacon pressurisé aluminium avec valve doseuse avec inhalateur polypropylène de 120 doses. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I – médicament soumis à prescription médicale. Remb. Séc. Soc à 65 %. Collect. Prix : 41,91 €. **NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT** : CHIESI S.A.S - 11, avenue Dubonnet - 92400 COURBEVOIE. Tél. 01.47.68.88.99. Information médicale et pharmacovigilance : tél. 08 00 10 25 81. **DATE DE REVISION** : Novembre 2015.

Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données nominatives vous concernant. De même, vous pouvez nous faire part de vos observations relatives à la qualité des pratiques et/ou de l'information délivrée lors de la visite médicale effectuée sur les produits CHIESI S.A.S Dans ces deux cas, contactez le Pharmacien Responsable du laboratoire via le site Internet www.chiesi.fr. Les avis de la Commission de la Transparence sont consultables sur le site Internet www.chiesi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg / DOSE

DENOMINATION: Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque dose de 10 mg de poudre pour inhalation contient :

200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, ce qui est équivalent à une dose délivrée de 158,8 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et de 4,9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient à effet notoire : Chaque dose contient 9,8 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique «excipients». **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation. L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche à blanc cassé. **DONNEES**

CLINIQUES Indications thérapeutiques Innovair NEXThaler est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta2- 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. Note : Innovair NEXThaler ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë. **Posologie et mode d'administration** Voie inhalée. La posologie d'Innovair NEXThaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément. Compte tenu de sa distribution en particules extrafinas, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsqu'Innovair NEXThaler est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non extrafinas. Il faut tenir compte du fait que la dose quotidienne recommandée de dipropionate de béclométhasone pour Innovair NEXThaler est plus faible que pour les spécialités à base de dipropionate de béclométhasone délivrant des particules non extrafinas et une adaptation de la posologie peut donc être nécessaire lors du transfert de traitement. Un ajustement posologique n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement d'Innovair, solution pour inhalation en flacon pressurisé, par Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation.

Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus : 2 inhalations 2 fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations. **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans**: Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Innovair NEXThaler est adapté pour un traitement optimal du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la dose minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celle-ci est obtenue avec la posologie minimale recommandée d'Innovair NEXThaler, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Un plus faible dosage en dipropionate de béclométhasone dans le même dispositif Nexthaler est disponible pour la recherche de la dose minimale efficace (Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes). Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Populations spécifiques Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). **Population pédiatrique** : Innovair NEXThaler 200/6 microgrammes ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. **Mode d'administration** Voie inhalée. Le dispositif Nexthaler est un inhalateur déclenché par l'inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère gardent un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de poudre au travers du dispositif Nexthaler (voir la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Dans l'intervalle des valeurs limites des débits inspiratoires de ces patients, la dose de poudre délivrée au travers de l'inhalateur Nexthaler reste constante. L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Ces instructions figurent également dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation » ci-après. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors de chaque inhalation. La dose peut être inhalée uniquement lorsque le couvercle du dispositif Nexthaler est entièrement ouvert. La succession des gestes « ouverture du couvercle, inhalation et fermeture du

couvercle » déclenche le mécanisme de décompte des doses. Le couvercle doit être bien refermé après chaque inhalation. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation au travers de l'inhalateur. Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire pour une inhalation. Si le couvercle est ouvert puis refermé sans que le patient ait inhalé la dose, celle-ci est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur. La dose suivante pourra être inhalée en toute sécurité. La déposition pulmonaire est optimale lorsque le patient exerce une inhalation rapide et profonde au travers de l'inhalateur. Il sera recommandé au patient de retenir sa respiration pendant 5 à 10 secondes (ou plus s'il ne ressent pas de gêne) avant d'expirer. Il convient de préciser au patient de ne pas expirer dans l'inhalateur avant ou après l'administration de la dose, ce qui pourrait nuire au bon fonctionnement du dispositif. Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients »).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Il est recommandé de diminuer progressivement la dose en cas d'interruption du traitement. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement. Le traitement de l'asthme est en pratique réalisé par étapes en fonction de la réponse clinique du patient avec éventuellement la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires. En cas d'inefficacité du traitement ressentie par le patient, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs utilisés pour soulager les symptômes aigus d'asthme indique une aggravation de l'asthme qui doit conduire à la réévaluation de la conduite thérapeutique. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie par voie inhalée ou orale ou une antibiothérapie en cas d'infection. Le traitement par Innovair NEXThaler ne doit pas être instauré pendant une exacerbation, 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 Innovair NEXThaler. Le patient devra être informé que, si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par Innovair NEXThaler, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible. Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut apparaître avec augmentation du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation de ce médicament. Le bronchospasme doit être traité à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Innovair NEXThaler doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé. Innovair NEXThaler ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme. Un bronchodilatateur de courte durée d'action que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et symptômes aigus d'asthme. Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Innovair NEXThaler doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé. Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose d'Innovair NEXThaler sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale efficace de Innovair NEXThaler devra être utilisée (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme. L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une 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 béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Une corticothérapie de supplémentation par voie

systémique doit être envisagée pendant toute la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée. La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps chez les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée. 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 surrénale persistante dans les situations susceptibles d'induire un stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, et d'envisager une corticothérapie appropriée. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination surrénalienne majeure. Innovair NEXThaler doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires. Innovair NEXThaler doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme. La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol peut lui-même induire un allongement de l'intervalle QTc. La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d'Innovair NEXThaler chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée. Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. Les patients présentant un 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, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques. En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d'Innovair NEXThaler devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie. Les patients devront se rincer la bouche, se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée et de dysphonie. Le lactose, présent dans ce médicament, contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant être à l'origine de réactions allergiques.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES

D'INTERACTIONS : Interactions pharmacocinétiques Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.

Interactions pharmacodynamiques Les bêta-bloquants peuvent diminuer voir inhiber l'effet du formotérol. Innovair NEXThaler ne doit donc pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre), sauf nécessité absolue. 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, certains antihistaminiques (par exemple la terféndine), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques. Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments ayant des propriétés similaires, tels que furazolidone et procabazine, 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 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction et le fœtus après une exposition systémique élevée (voir rubrique « données de

sécurité préclinique » ci-dessous). Chez l'animal, des doses élevées de corticostéroïdes administrées à des femelles gestantes entraînent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine. Du fait de l'effet tocolytique des bêta-2 sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement. L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie. L'administration d'Innovair NEXThaler au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels. **Allaitement** : Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler chez la femme qui allaite. Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de 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. L'administration d'Innovair NEXThaler à des femmes qui allaitent ne sera envisagée 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 Innovair NEXThaler doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère. **Fertilité** : Il n'existe pas de données humaines concernant la fertilité. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométhasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (voir rubrique « données de sécurité préclinique »).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Innovair NEXThaler n'a que peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : La survenue de tremblements des extrémités constitue l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Innovair NEXThaler 100/6, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400/24 microgrammes par jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. La survenue de tremblements n'a pas entraîné d'abandon de traitement dans les études cliniques.

Expérience acquise au cours des études cliniques conduites chez des patients asthmatiques : La sécurité d'emploi de Innovair NEXThaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo, au cours desquelles un total de 719 patients âgés d'au moins 12 ans, présentant un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont issues des résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Innovair NEXThaler administré aux posologies préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous par effet de classe potentiel des corticostéroïdes inhalés. Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Innovair NEXThaler) sont indiqués ci-après par classe de systèmes d'organes. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$), et très rare ($< 1/10.000$), inconnu (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent
	Candidose orale	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)	Fréquence inconnue
Troubles du système nerveux	Tremblement	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
	Angor	Peu fréquent
	Ischémie myocardique	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Peu fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent

Investigations	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Diminution du cortisol libre urinaire	Peu fréquent
	Diminution du cortisol sanguin	Peu fréquent
	Augmentation de la kaliémie	Peu fréquent
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent
	Diminution de la progression de l'onde R à l'électrocardiogramme	Peu fréquent

Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc. Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont les suivants : rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie. Les effets indésirables non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés lors de l'administration par inhalation du dipropionate de béclométhasone, sont les infections buccales fongiques. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticostéroïdes inhalés. Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ci dessus pour des mesures visant à prévenir le risque de survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie. Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée de doses fortes : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome peuvent être observés (voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les effets indésirables non rapportés lors des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés au cours de l'administration de bêta-2 agonistes tel que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, et hypokaliémie potentiellement grave et augmentation ou diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angioœdème) ont été rapportées. Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et une difficulté à respirer après l'administration de la dose (voir également rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** : La dose maximale recommandée d'Innovair NEXThaler 200/6 est de 2 inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise de Innovair NEXThaler 200/6 (soit un total de 800 µg de dipropionate de béclométhasone et 24 µg de formotérol administrés en dose unique) a été étudiée chez des patients asthmatiques et n'a pas entraîné d'effet anormal cliniquement significatif sur les fonctions vitales, ni d'effets indésirables graves ou sévères (voir également rubrique « Effets indésirables »). Avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé, des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées 100/6 µg par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez des asthmatiques n'ont pas révélé d'effets délétères sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables ni sévères ni

graves. Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie. En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise. Un surdosage aigu par inhalation de doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne transitoire. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme. Le surdosage chronique en dipropionate de béclométhasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (voir rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme. **PROPRIETES**

PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires ; adrénergiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques Code ATC : R03AK08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques : Innovair NEXThaler contient du dipropionate de béclométhasone et du formotérol sous forme de poudre, délivrés en un aérosol extrafin avec un diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) compris entre 1,4 et 1,7 µm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol d'Innovair NEXThaler est en moyenne plus petite que celle des particules délivrées par les formulations non extrafines. Une étude avec produit radiomarké réalisée chez des adultes asthmatiques a montré une déposition pulmonaire homogène élevée de l'ordre de 42 % de la dose nominale. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticostéroïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante. Les mécanismes d'action des deux principes actifs d'Innovair NEXThaler sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés en termes de réduction des exacerbations d'asthme. **Dipropionate de 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 bêta2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique. **Données cliniques :** L'efficacité des deux composants de Innovair NEXThaler, a été évaluée pour le plus faible dosage 100/6 microgrammes au cours de trois études distinctes en comparaison à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 µg/6 µg chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère. Dans leur ensemble, les résultats sont en faveur d'une équivalence d'efficacité entre les 2 inhalateurs pour les doses de 1 et 2 inhalations deux fois par jour. Une première étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du corticoïde inhalé sur la bronchodilatation, (VEMS pré-dose). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée par rapport à l'inclusion après une période de traitement de trois mois avec 1 inhalation 2 fois par jour et 2 inhalations 2 fois par jour des deux formulations, dans la population des 696 patients présentant un asthme modéré à sévère. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 ml. Aux doses étudiées, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative sur le VEMS pré-dose entre Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation et Innovair solution pour inhalation en flacon pressurisé. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La relation dose-effet n'a pas atteint le seuil statistique de significativité pour le VEMS pré-dose. Le contrôle de l'asthme, mesuré par les scores des symptômes matinaux et vespéraux et le pourcentage de jours sans symptômes, était significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations. Une seconde étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du bêta2-agoniste de longue durée d'action de Innovair NEXThaler. Dans cette étude, l'effet bronchodilatateur a été évalué jusqu'à 12 heures après l'administration de doses uniques, par des mesures 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 de 1 inhalation et de 4 inhalations des deux substances

actives a significativement amélioré l'ASC₀₋₁₂ du VEMS comparativement au placebo. La non-infériorité a été établie pour Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation par rapport à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet était statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées. Dans une troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol en solution pour inhalation en flacon pressurisé a été administrée à la dose de 1 inhalation 2 fois par jour, 755 patients asthmatiques contrôlés ont été randomisés pour recevoir un traitement de 8 semaines avec la même solution pour inhalation en flacon pressurisé, avec Innovair NEXThaler poudre pour inhalation ou avec du dipropionate de béclométhasone 100 µg par dose poudre pour inhalation. Tous les traitements étaient administrés à la dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était l'évaluation du changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après 8 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs contenant les associations médicamenteuses, les deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclométhasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs contenant les associations pour ce qui concerne les mesures symptomatiques, notamment le score des symptômes évalué par un questionnaire du contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement bronchodilatateur utilisé pour traiter les symptômes de l'asthme. Une étude en ouvert contre placebo a été effectuée afin de vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré au travers de l'inhalateur Nexthaler n'était pas influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou sa sévérité, et que ce dispositif permettait donc la libération du médicament chez tout type de patient. Le critère principal a été le pourcentage de patients de chaque tranche d'âge et de chaque groupe de pathologie qui étaient capables d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ≤ 60 % des valeurs théoriques), et des 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 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 clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo a étudié l'effet bronchodilatateur (ASC₀₋₁₂ du VEMS ajusté en fonction du temps) chez un total de 60 patients adultes présentant un asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé. Les patients étaient répartis en 5 groupes de traitement : Innovair NEXThaler 100 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations, Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations ou un placebo. La différence moyenne ajustée entre Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes et Innovair NEXThaler 100 microgrammes/6 microgrammes a été de 0,029 litres (IC95 % : -0,018 ; 0,076) pour la faible dose de formotérol (1 inhalation – 6 µg) et de 0,027 litres (IC95 % : -0,020 ; 0,073) pour la forte dose de formotérol (4 inhalations – 24 µg). Les résultats ont montré que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence moyenne entre les traitements était largement supérieure à la limite de non-infériorité pré spécifiée (-0,12 litres). Ce qui a permis de conclure à la non-infériorité, telle que prédéfinie (0,12 litres), de Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes comparativement au faible dosage 100/6 microgrammes en termes d'ASC_{0-12h} du VEMS ajustée en fonction du temps mesuré avec les 2 doses étudiées de formotérol (6 et 24 microgrammes).

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 métabolisme Après inhalation, le dipropionate de béclométhasone est rapidement absorbé par les poumons. Avant d'être absorbé, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate 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 dégluti est négligeable. Cependant, en raison de sa transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométhasone, une partie de la dose est absorbée sous forme de métabolite actif. L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée. Après inhalation de la solution en flacon pressurisé, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométhasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométhasone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure

respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométhasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres). Le dipropionate de béclométhasone est métabolisé principalement (82 %) en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87 %). Excrétion 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 17-monopropionate de béclométhasone. Populations spécifiques La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé en métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométhasone, 17-monopropionate de béclométhasone et béclométhasone) par les estérases présentes au niveau intestinal, dans le sérum, les poumons et le foie. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométhasone en cas d'insuffisance hépatique.

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

Linéarité/non-linéarité Une étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'évaluer la biodisponibilité pulmonaire et l'exposition systémique de chacun des composants de Innovair NEXThaler avec deux dosages différents (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes). Ces paramètres ont été mesurés après la prise en dose unique (4 inhalations) de chacune des formulations, avec et sans charbon activé. L'étude était conduite en ouvert selon un plan en cross over, comparant 6 groupes recevant chacun des traitements en dose unique. Un total de 30 patients asthmatiques adultes présentant un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique ont été inclus et traités par de faibles doses quotidiennes d'un corticoïde inhalé (budésonide ou équivalent ≤ 400 µg/jour) ou une faible dose d'une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. La biodisponibilité pulmonaire du 17MPB (métabolite actif du dipropionate de béclométhasone) et l'exposition systémique totale au 17MPB étaient proportionnelles entre les dosages 200/6 et 100/6 avec et sans charbon activé. La bioéquivalence entre les 2 dosages n'a pas été démontrée pour le formotérol. En effet, les limites inférieures des intervalles de confiance à 90 % de la C_{max} et de l' ASC_t se situaient au-dessous de la limite inférieure de l'intervalle de bioéquivalence à 80 %. Cette réduction de l'exposition systémique (de l'ordre de 20 % pour la C_{max} et de 14 % pour l' ASC_t) n'a pas été considérée comme induisant une modification de la tolérance dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de différence entre les effets systémiques (incluant la glycémie, la kaliémie et les paramètres cardiovasculaires) traduisant une tolérance de Innovair NEXThaler 200/6 microgrammes au moins identique à celle de Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes. En termes de déposition pulmonaire, la différence a été de 20 % pour la C_{max} et de 22 % pour l' ASC_t . Une étude pharmacodynamique spécifique a démontré l'efficacité des deux dosages (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes) en termes de bronchodilatation (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Formotérol

Absorption et distribution Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutée après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutée sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'a pas été observé de saturation de la liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol. Métabolisme : Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450. Excrétion 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 observées 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 produit inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a pas d'élément suggérant 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 inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glucuronide. Un total de 67 % d'une dose orale de formotérol est excrété dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min. Populations spécifiques

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

Données cliniques L'exposition systémique au dipropionate de béclométasone et au formotérol en association a été comparée à l'administration de chacun des composants séparément. Aucun élément n'indique l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE : Les données précliniques disponibles à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité en doses répétées de chacun des composants d'Innovair NEXThaler n'ont pas mis en évidence de risque spécifique pour l'Homme. Le profil de toxicité de l'association correspond à celui de chacun des composants, sans augmentation de la toxicité ni effets inattendus. Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'administration de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles, à une diminution du nombre d'implantations et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, avec notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine, est connu et il est donc probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient imputables au dipropionate de béclométasone. 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 parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-mimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par Innovair NEXThaler. Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'Homme.

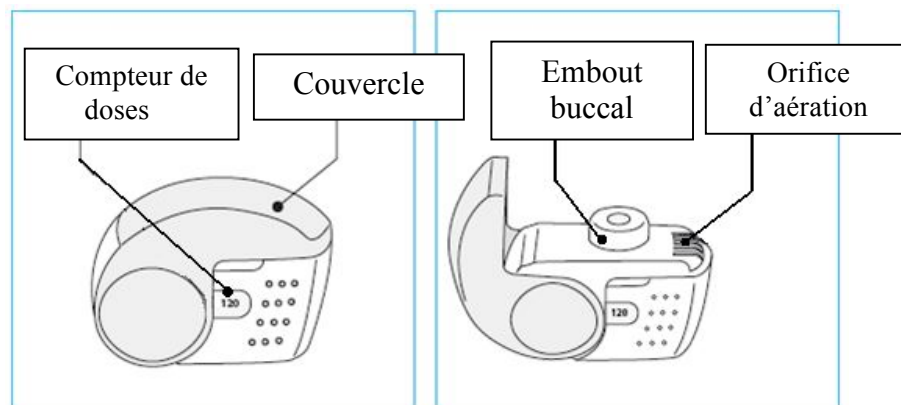
DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients : Lactose monohydraté, stéarate de magnésium Incompatibilités Sans objet.

Durée de conservation 3 ans. Après la première ouverture de sachet, le médicament doit être utilisé dans un délai de 6 mois. Précautions particulières de conservation À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne retirer l'inhalateur de son sachet qu'immédiatement avant la première utilisation. Avant la première ouverture du sachet : Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation relative à la température. Après la première ouverture du sachet : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

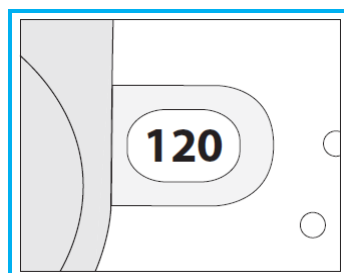
Nature et contenu de l'emballage extérieur Chaque boîte contient 1, 2 ou 3 inhalateurs Nexthaler, qui permettent chacun de délivrer 120 inhalations. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur thermoscellé en polyéthylène téréphtalate/aluminium/ polyéthylène (PET/Aluminium/PE) ou en polyamide/aluminium/polyéthylène (PA/Aluminium/PE). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Innovair NEXThaler est un dispositif d'inhalation multidoses. Le dispositif est composé d'un boîtier constitué d'une coque inférieure munie d'une fenêtre affichant le nombre de doses restantes et d'un couvercle intégral. Après ouverture, le couvercle, qui contrôle également le mécanisme de décompte des doses, libère un embout buccal au travers duquel la poudre est inhalée. La coque inférieure et l'embout buccal sont constitués d'acrylonitrile butadiène styrène et le couvercle de polypropylène. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Le mode d'emploi de l'inhalateur Nexthaler est fourni ci-dessous à l'attention des professionnels de santé.

MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER : Veuillez lire attentivement les instructions suivantes avant de commencer à utiliser cet inhalateur. Si vous rencontrez un problème quelconque en utilisant cet inhalateur, contactez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. A Contenu du conditionnement Ce conditionnement contient : 1 notice d'utilisation, 1 inhalateur Nexthaler à l'intérieur d'un sachet protecteur scellé. Si le contenu du

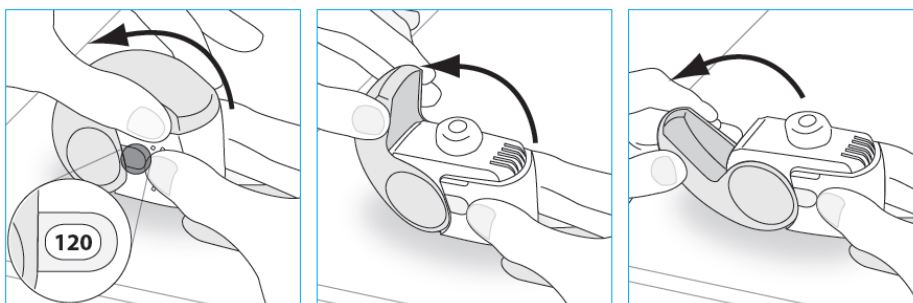
conditionnement ne correspond pas à la liste ci-dessus, retournez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau. **B Mises en garde générales et précautions d'emploi :** Ne pas retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement. N'utilisez votre inhalateur que conformément à la prescription de votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr de pouvoir inhaler votre dose correctement, demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses ait diminué après une inhalation, attendez la dose suivante et prenez-la conformément à votre prescription. Ne prenez pas de dose supplémentaire. Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose. Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité. **N'essayez pas** de démonter votre inhalateur pour une raison quelconque. **N'utilisez pas** votre inhalateur Nexthaler dans les cas suivants : après sa date de péremption ; si plus de six mois se sont écoulés depuis l'ouverture du sachet ; s'il est cassé ; si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 » ; si vous ne pouvez pas lire la fenêtre du compteur de doses. **Dans les cas ci-dessus, jetez votre inhalateur ou retournez-le à la personne qui vous l'a délivré, afin d'en obtenir un nouveau. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les inhalateurs inutilisables.** **C Principales caractéristiques de votre inhalateur Nexthaler**



Administrer une dose avec votre inhalateur ne nécessite que trois étapes simples : Ouvrir, inhaler, fermer. - **D Avant d'utiliser un nouvel inhalateur Nexthaler :** 1 Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur. **N'utilisez pas** votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. 2 Inspectez votre inhalateur. Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. 3 Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre « 120 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses. **N'utilisez pas** un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.



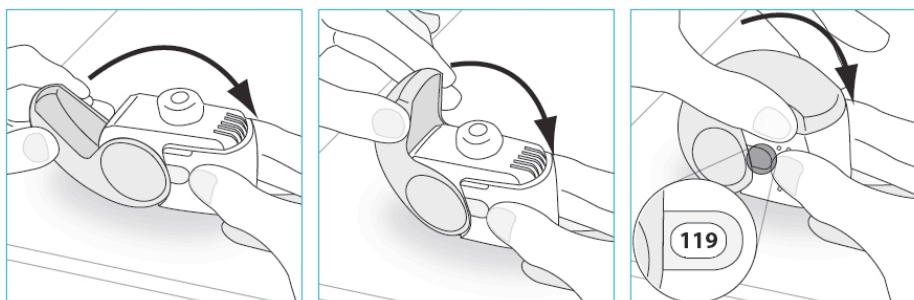
E Comment utiliser votre inhalateur Nexthaler E1 Examen visuel 1 Vérifiez le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 120 » montre que l'inhalateur contient des doses restantes. Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau. **2 Assurez-vous que le couvercle est entièrement fermé avant de l'utiliser.** **E2 Ouvrir 1 Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale. 2 Ouvrez entièrement le couvercle.**



3 Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné. N'expirez pas dans votre inhalateur. E3 Inhaler Dans la mesure du possible, l'inhalation doit être réalisée en position debout ou assise ou en position verticale. **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 administrez votre dose. Vous pourrez entendre ou ressentir un déclic lorsque vous prenez votre dose. **N'inhalez pas** par le nez. **Ne retirez pas** votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation.



3 Retirez votre inhalateur de votre bouche. 4 Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné. 5 Expirez lentement. N'expirez pas dans votre inhalateur. **E4 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.4. 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** Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité. Vous pouvez le replacer dans son sachet après utilisation. **N'exposez pas** votre inhalateur à la chaleur ou à la lumière directe du soleil. **N'exposez pas** votre inhalateur à un environnement humide. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. Si votre inhalateur a été conservé pendant plus de six mois depuis l'ouverture du sachet, jetez-le afin d'en utiliser un nouveau. **H Élimination** : Jetez votre inhalateur Nexthaler si le nombre affiché dans la fenêtre du compteur de doses est « 0 ». Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments utilisés ou dont vous n'avez plus besoin. **Ne jetez pas** les médicaments avec vos déchets ménagers.

PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 3400930039946 :
poudre pour inhalation 1 inhalateur multidoses (acrylonitrile butadiène styrène) de 120 doses.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I – médicament soumis à
prescription médicale. Remb. Séc. Soc à 65 %, Collect. Prix : 41,91 €. **NOM ET ADRESSE DE**
L'EXPLOITANT : CHIESI S.A.S - 11, avenue Dubonnet - 92400 COURBEVOIE. Tél.

01.47.68.88.99. Information médicale et pharmacovigilance : tél. 08 00 10 25 81. **DATE DE**
REVISION : Septembre 2016.

Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données nominatives vous concernant. De même, vous pouvez nous faire part de vos observations relatives à la qualité des pratiques et/ou de l'information délivrée lors de la visite médicale effectuée sur les produits CHIESI S.A.S Dans ces deux cas, contactez le Pharmacien Responsable du laboratoire via le site Internet www.chiesi.fr. Les avis de la Commission de la Transparence sont consultables sur le site Internet www.chiesi.fr.