

**DuoResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation :**  
**DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes, poudre pour inhalation :**

#### **DÉNOMINATION : COMPOSITION :**

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal du Spiromax contient 160 microgrammes de budésonide et 4,5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose délivrée à la sortie l'embout buccal du Spiromax contient 320 microgrammes de budésonide et 9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Cela est équivalent à une dose mesurée contenant 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque dose contient environ 5 milligrammes de lactose (sous forme de lactose monohydraté) pour DuoResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes et 10 milligrammes de lactose (sous forme de lactose monohydraté) pour DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes.

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre blanche pour inhalation. Inhalateur de couleur blanche avec capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé.

#### **DONNÉES CLINIQUES :**

**Indications thérapeutiques :** DuoResp Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement. Asthme : DuoResp Spiromax est indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action) est justifiée : • chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ou • chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à longue durée d'action. BPCO : Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS <50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

**Posologie et mode d'administration :** DuoResp Spiromax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'enfant de 12 ans et moins ou l'adolescent de 13 à 17 ans.

Posologie : Asthme : DuoResp Spiromax ne doit pas être utilisée pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. DuoResp Spiromax n'est pas un traitement approprié pour le patient adulte présentant un asthme léger qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par un corticostéroïde inhalé et des agonistes des  $\beta_2$  adrénocepteurs inhalés à courte durée « à la demande ». La posologie de DuoResp Spiromax est individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il convient d'en tenir compte non seulement à l'initiation d'un traitement comportant une association de médicaments mais également lors de l'adaptation de la dose d'entretien. Si un patient a besoin d'une association de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant l'association, des doses appropriées d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes en inhalateurs individuels devront être prescrites. Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une réduction progressive de la dose de DuoResp Spiromax peut être envisagée. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de DuoResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose la plus faible permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. S'il est approprié de diminuer la posologie à une dose plus faible que celle qui est disponible dans DuoResp Spiromax, il est recommandé de passer à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose plus faible du corticostéroïde inhalé. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec un corticostéroïde inhalé seul.

Dans la pratique courante, lorsque les symptômes sont contrôlés par une administration de deux doses quotidiennes avec un produit à concentration inférieure, un rythme d'administration d'une dose quotidienne peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace, lorsque selon l'avis du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle au lieu d'un traitement utilisant un corticostéroïde inhalé seul.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

**DuoResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes :** Il existe deux approches thérapeutiques avec DuoResp Spiromax : • **DuoResp Spiromax en traitement de fond continu :** DuoResp Spiromax est pris en traitement de fond continu, avec un inhalateur contenant un bronchodilatateur à action rapide, à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme : Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme. *Doses recommandées :* Adultes (18 ans et plus) : 1 à 2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour au maximum. L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. CTJ : 0,64 à 2,54 € avec honoraire de dispensation. • **DuoResp Spiromax en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme :** DuoResp Spiromax est pris en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme. Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de DuoResp Spiromax et utilisent aussi DuoResp Spiromax à la demande, en présence de symptômes. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition DuoResp Spiromax en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme. DuoResp Spiromax en traitement de fond continu et à la demande en cas de symptômes de l'asthme doit être envisagé en particulier chez les patients avec : - un contrôle insuffisant de l'asthme et qui nécessitent souvent l'administration d'un traitement « à la demande » pour soulager les symptômes de l'asthme. - des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale. Il est recommandé de surveiller étroitement les effets indésirables dose-dépendants chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de DuoResp Spiromax pour le traitement des symptômes de l'asthme.

*Doses recommandées :* Adultes (18 ans et plus) : La dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, à raison d'une inhalation matin et soir, ou de 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire si besoin en cas de survenue de symptômes de l'asthme. Si les symptômes persistent au bout de quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois. Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré. CTJ : 0,64 à 2,54 € avec honoraire de dispensation.

**DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes :**

*Doses recommandées :* Adultes (18ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations deux fois par jour au maximum. L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9,0 microgrammes doit être utilisé en traitement d'entretien uniquement. Des dosages plus faibles de DuoResp Spiromax sont disponibles pour le traitement d'entretien et symptomatique. CTJ : 1,25 € à 2,49 € avec honoraire de dispensation

**BPCO :**

**DuoResp Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes :**

*Doses recommandées :* Adultes (18 ans et plus) : 2 inhalations deux fois par jour  
CTJ : 1,27 € avec honoraire de dispensation

**DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes :**

*Doses recommandées :* Adultes (18ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour .  
CTJ : 1,25 € avec honoraire de dispensation

**Populations particulières :**

*Sujet âgé (≥ 65 ans) :* Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées.  
*Insuffisants rénaux ou hépatiques :* Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'une association à dose fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez les patients

présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisation hépatique, en conséquence, une augmentation de l'exposition systémique chez les patients présentant une cirrhose sévère du foie est attendue.

*Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de DuoResp Spiromax chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Ce médicament n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

#### Mode d'administration :

Voie inhalée.

*Spiromax* est un inhalateur actionné par l'inspiration, ce qui signifie que les substances actives sont délivrées dans les voies aériennes lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal. Les patients présentant un asthme modéré et sévère ont un débit inspiratoire suffisant pour que Spiromax délivre la dose thérapeutique (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). DuoResp Spiromax doit être utilisé correctement pour fournir un traitement efficace. Ainsi, il convient de conseiller aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation détaillées dans cette dernière. L'utilisation de DuoResp Spiromax consiste en trois étapes simples : ouverture, inspiration et fermeture (voir description ci-dessous).

**Ouverture** : Tenir Spiromax avec le capuchon de l'embout buccal vers le bas et ouvrir l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic.

**Inspiration** : Placer l'embout buccal entre les dents et placer les lèvres autour de l'embout buccal, ne pas mordre l'embout buccal de l'inhalateur. Inspirer profondément à travers l'embout buccal. Retirer Spiromax de la bouche en bloquant l'inspiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans gêne.

**Fermeture** : Expirer doucement et fermer le capuchon de l'embout buccal. Il est également important de dire aux patients de ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation, de ne pas souffler dans Spiromax, et de ne pas obstruer les aérations du dispositif lorsqu'ils préparent l'étape d'« inspiration ». Les patients doivent également rincer leur bouche avec de l'eau après l'inhalation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Il est possible que le patient perçoive un goût en utilisant DuoResp Spiromax lié à la présence de à l'excipient, le lactose.

#### **Contre-indications :**

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients.

#### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

##### Généralités :

Il est conseillé de diminuer progressivement la dose lorsque le traitement doit être interrompu et de ne pas arrêter brutalement le traitement. Il convient de prévenir les patients de la nécessité d'une consultation immédiate, si en dépit d'un traitement bien conduit, les patients jugent le traitement inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de DuoResp Spiromax (voir rubrique Posologie et Mode d'administration). Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de l'asthme ou de la BPCO doit faire craindre la mise en jeu du pronostic vital du patient et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Dans ces circonstances, une supplémentation par des corticostéroïdes oraux ou une antibiothérapie en cas d'infection doit être envisagé. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur en cas de crise, qu'il s'agisse de DuoResp Spiromax (pour les patients asthmatiques qui utilisent DuoResp Spiromax en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme) ou d'un bronchodilatateur à action rapide différent (pour les patients asthmatiques qui utilisent DuoResp Spiromax uniquement en traitement de fond continu). Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de DuoResp Spiromax de façon continue conformément à la prescription, même en l'absence de symptômes. L'utilisation de DuoResp Spiromax en prophylaxie, par ex., avant un effort physique, n'a pas été étudiée. Les inhalations de DuoResp Spiromax en traitement symptomatique doivent être utilisées pour soulager les symptômes asthmatiques mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, par ex., avant un effort physique. Par conséquent, il convient d'envisager l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct.

### Symptômes asthmatiques :

L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de DuoResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. Une fois les symptômes asthmatiques contrôlés, la dose de DuoResp Spiromax peut être progressivement diminuée. Il est important de réévaluer régulièrement les patients pendant que la dose de traitement est progressivement diminuée (réévaluation des patients chez qui le traitement est arrêté progressivement pour DuoResp Spiromax 320 microgrammes/9 microgrammes). Le traitement par DuoResp Spiromax ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou si le patient présente une aggravation ou une dégradation aiguë de son asthme. De graves effets indésirables et exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement par DuoResp Spiromax. Les patients doivent poursuivre le traitement mais consulter un médecin si les symptômes asthmatiques ne sont pas contrôlés ou s'aggravent à l'introduction de DuoResp Spiromax. Un bronchospasme paradoxal peut apparaître, avec une augmentation du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement immédiatement après l'inhalation. Si le patient présente un bronchospasme paradoxal, DuoResp Spiromax doit être arrêté immédiatement et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un autre traitement doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond au bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique Effets indésirables).

### Effets systémiques :

La corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier, lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles incluent notamment : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, et un glaucome. Un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité peut survenir plus rarement en particulier chez l'enfant (voir rubrique Effets indésirables). Il est recommandé de régulièrement surveiller la croissance des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de diminuer la dose de corticostéroïde inhalé à la dose la plus faible permettant de contrôler l'asthme, si possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être rigoureusement évalués. Par ailleurs, il peut être envisagé d'adresser le patient à un pneumopédiatre. Les données limitées provenant d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte. Cependant, une réduction légère mais transitoire de la croissance généralement au cours de la première année de traitement a été observée (1 cm environ).

### Effets sur la densité osseuse :

Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées et présentant des facteurs de risque co-existants d'ostéoporose. Les études à long terme avec le budésonide inhalé menées chez des enfants à des doses moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) par jour ou chez des adultes à des doses de 800 microgrammes (dose mesurée) par jour n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Aucune information n'est disponible sur l'effet d'une association fixe budésonide/fumarate de formotérol dihydraté à des doses plus élevées.

### Fonction surrénalienne :

Il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement par l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol, chez des patients ayant un risque d'inhibition de la fonction surrénalienne en raison d'une corticothérapie systémique antérieure. L'instauration d'un traitement par du budésonide inhalé réduit le recours à des corticoïdes oraux, cependant, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients anciennement traités par corticoïdes oraux. La normalisation de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés

des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

#### Corticothérapie à doses élevées :

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, une corticothérapie systémique de supplémentation doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë. Le tableau clinique d'une insuffisance surrénalienne aiguë est atypique mais peut inclure les symptômes suivants : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie. La corticothérapie systémique de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

#### Passage de la corticothérapie orale à la corticothérapie par voie inhalée :

Lors du passage d'une corticothérapie par voie orale à l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol inhalé, une diminution de l'action systémique de la corticothérapie peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques ou inflammatoires tels qu'une rhinite, un eczéma, des arthralgies et des douleurs musculaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance globale en glucocorticoïde doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Dans ces cas, il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

#### Infections buccales :

Il convient de conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation, afin de limiter au maximum le risque de candidose oropharyngée. En cas d'infection oropharyngée, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires prises pour le traitement des symptômes.

#### Interactions médicamenteuses :

Le traitement concomitant par itraconazole, ritonavir ou autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. L'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol est déconseillée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

#### Précautions en cas de maladies particulières :

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté doit être administrée avec précaution aux patients atteints de thyroétoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, sténose aortique sous valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou tout autre trouble cardiovasculaire sévère, telles qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère. La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc. La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies respiratoires. Des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

#### Agonistes $\beta_2$ -adrénergiques :

Les agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie potentiellement grave. L'association d'un traitement par des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et d'autres médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémiant (ex., dérivés xanthiques, stéroïdes et diurétiques), peut augmenter l'effet hypokaliémiant de l'agoniste  $\beta_2$ -adrénergique. Le traitement par des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de cétones. Il convient d'accorder une attention particulière aux cas d'asthme instable nécessitant l'utilisation supplémentaire de bronchodilatateurs destinés à traiter les

crises ainsi qu'aux cas d'asthme aigu sévère car l'hypoxie peut majorer le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les concentrations plasmatiques de potassium.

#### Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). L'excipient, le lactose, contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant provoquer des réactions allergiques.

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

##### Interactions pharmacocinétiques :

Les niveaux plasmatiques de budésonide semblent nettement augmentés par les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone et inhibiteurs de la protéase du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et du budésonide doit être aussi long que possible (voir rubrique 4.4). Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté en traitement de fond continu et à la demande, en cas de symptômes de l'asthme n'est pas recommandée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les niveaux plasmatiques du budésonide administré simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) d'un facteur 6 en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été augmentée de seulement un facteur 3 en moyenne, ce qui montre que l'espacement des administrations peut réduire l'augmentation des niveaux plasmatiques. Des données limitées concernant cette interaction pour le budésonide inhalé à doses élevées indiquent qu'une augmentation marquée des concentrations plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4 peut se produire si l'itraconazole, à raison de 200 mg une fois par jour, est administré simultanément avec du budésonide inhalé (dose unique de 1 000 microgrammes).

##### Interactions pharmacodynamiques :

Les  $\beta$ -bloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit donc pas être administrée en même temps que des  $\beta$ -bloquants (y compris en collyre), sauf en cas de nécessité absolue. L'administration concomitante de quinidine, de dysopyramide, de procainamide, de phénotiazines, d'antihistaminiques (terfénadine), d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et d'antidépresseurs tricycliques peut allonger l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires. En outre, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux  $\beta_2$  mimétiques. Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO, y compris les médicaments aux propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter la survenue de poussées hypertensives. Il existe un risque important d'arythmies chez les patients subissant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés. La prise concomitante d'autres médicaments  $\beta$ -adrénergiques ou anticholinergiques peut provoquer un effet bronchodilatateur supplémentaire. Le risque de survenue d'arythmies est augmenté en cas d'hypokaliémie chez les patients traités par des digitaliques. Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme n'a été mise en évidence.

##### Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **Fertilité, grossesse et allaitement :**

##### Grossesse :

Aucune donnée clinique relative à la grossesse n'est disponible pour une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ou le traitement concomitant par formotérol et budésonide. Les données issues d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat n'ont montré aucun effet supplémentaire lié à l'association. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études animales, le formotérol a montré

une toxicité dans les études de reproduction, à des niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Les données recueillies sur environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'usage de budésonide inhalé. Des études animales ont mis en évidence un effet malformatif des glucocorticoïdes (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Il est peu probable que ces données soient pertinentes chez l'homme aux doses recommandées. Des études menées chez l'animal ont montré que l'exposition prénatale à un excès de glucocorticostéroïdes est associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes. Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il conviendra toujours de rechercher la dose minimale efficace de DuoResp Spiromax susceptible d'assurer un contrôle satisfaisant de l'asthme.

#### Allaitement :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu sur le nourrisson allaité. On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel.

Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel.

L'utilisation d'une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez la femme qui allaite ne pourrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour l'enfant.

#### Fertilité :

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité.

#### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

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

#### **Effets indésirables :**

##### Résumé du profil de sécurité :

Comme DuoResp® Spiromax® contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. Aucune augmentation de ces effets indésirables n'a été rapportée suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique, tels que les tremblements et les palpitations. Ils ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO pendant 3 ans, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10 % et de 6 %, contre 4 % et 3 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ , respectivement). DuoResp Spiromax n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

##### Tableau répertoriant les effets indésirables :

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oropharyngée

Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par ex., exanthème, urticaire, prurit, dermatite, œdème de Quincke et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, modifications du comportement (en particulier chez l'enfant)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, par ex., fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, Allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Pression artérielle instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, enrouement
	Rare	Bronchospasme
	Très rare	Bronchospasme paradoxal
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

#### Description de certains effets indésirables :

La candidose oropharyngée est due au dépôt de la substance active. Il convient de conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose afin de minimiser ce risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique local sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. DuoResp Spiromax doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi). Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement moins souvent que lors d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de l'adaptation au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle. Le traitement par des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.



#### 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 – voir Annexe V.

#### **Surdosage :**

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques : tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes rapportés lors de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Un traitement d'accompagnement et symptomatique peut être indiqué. L'administration de 90 microgrammes sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné de conséquences cliniques en termes de sécurité.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à des problèmes cliniques lors d'un surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées de budésonide induit une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques, tels que l'hypercorticisme et la freination de la fonction surrénalienne.

Lorsque le traitement par DuoResp® Spiromax® doit être interrompu en raison d'un surdosage en formotérol, la mise en place d'un traitement adéquat par corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

#### **Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour maladies obstructives des voies respiratoires, adrénergiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires. Code ATC : R03AK07

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

DuoResp Spiromax contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui font preuve d'effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement de fond continu et pour soulager les symptômes à la demande, soit pour le traitement de fond continu de l'asthme. Les modes d'action des deux substances sont discutés ci-dessous.

#### *Budésonide*

Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, se traduisant par une diminution des symptômes et des exacerbations de l'asthme. Les effets indésirables du budésonide inhalé sont moins sévères que ceux des corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est inconnu.

#### *Formotérol*

Le formotérol est un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, et apparaît dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet persiste au moins 12 heures après administration d'une seule dose.

#### Efficacité et sécurité clinique :

#### Asthme :

*Traitement de fond continu de l'asthme par budésonide/formotérol :*

Des études cliniques menées chez des adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliorait les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminuait le nombre d'exacerbations. Dans deux études cliniques portant sur 12 semaines, l'efficacité de l'association budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire était égale à celle de l'association libre de budésonide et de formotérol, et était supérieure à celle du budésonide seul. Tous les bras de traitement utilisaient un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Aucun signe d'une diminution de l'efficacité au cours du temps n'a été observé. Dans deux études pédiatriques de 12 semaines, 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités avec une dose d'entretien de budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et la prise d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique de courte durée d'action à la demande. Dans les deux études, une amélioration de la fonction pulmonaire a été observée et le traitement a été bien toléré comparativement à la dose correspondante de budésonide seul.

*Traitement de fond continu et à la demande pour soulager les symptômes de l'asthme par budésonide/formotérol :*

Au total, 12 076 patients asthmatiques ont été inclus dans 5 études cliniques en double aveugle (4 447 patients ont été randomisés pour recevoir l'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés. L'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme a entraîné des réductions statistiquement et cliniquement significatives du nombre d'exacerbations sévères au niveau de toutes les comparaisons dans les 5 études. Ces études comparaient l'association budésonide/formotérol administrée à une dose d'entretien plus élevée, avec de la terbutaline en cas de crise (étude 735) et avec l'association budésonide/formotérol à la même dose d'entretien, soit avec du formotérol soit avec de la terbutaline en cas de crise (étude 734) (voir tableau ci-dessous). Dans l'étude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont été comparables dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont diminué et la fonction pulmonaire s'est améliorée comparativement aux deux traitements de comparaison. Dans les 5 études combinées, les patients qui utilisaient budésonide/formotérol pour le traitement d'entretien et pour soulager les symptômes n'avaient, en moyenne, pas utilisé leur médicament de crise pendant 57 % des jours de traitement. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au fil du temps.

*Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques*

N° de l'étude Durée	Groupes de traitement	N	Exacerbations sévères <sup>a</sup>	
			Événements	Événements/patient/an
<b>Étude 735</b> <b>6 mois</b>	<b>Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande</b>	<b>1 103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	<b>Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 320/9 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande</b>	<b>1 099</b>	<b>173</b>	<b>0,32</b>
	<b>Salmétérol/fluticasone 2 x 25/125 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande</b>	<b>1 119</b>	<b>208</b>	<b>0,38</b>
<b>Étude 734</b> <b>12 mois</b>	<b>Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande</b>	<b>1 107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	<b>Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + formotérol 4,5 µg à la demande</b>	<b>1 137</b>	<b>296</b>	<b>0,29</b>
	<b>Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande</b>	<b>1 138</b>	<b>377</b>	<b>0,37</b>

<sup>a</sup> Hospitalisation/traitement d'urgence ou traitement par corticoïdes oraux

<sup>b</sup> La réduction de la fréquence des exacerbations est statistiquement significative ( $P < 0,01$ ) pour les deux comparaisons

Dans 2 autres études menées chez des patients nécessitant une surveillance médicale en raison de symptômes asthmatiques aigus, l'association budésonide/formotérol a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.

**BPCO :**

Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 36 % de la valeur normale attendue. Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.

#### Débit inspiratoire de pointe avec le dispositif Spiromax :

Une étude randomisée, en ouvert et contrôlée contre placebo a été menée chez des enfants et des adolescents asthmatiques (6-17 ans), des adultes asthmatiques (18-45 ans), des adultes atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO ; > 50 ans) et des volontaires sains (18-45 ans) pour évaluer le débit inspiratoire de pointe (DIP) et d'autres paramètres d'inhalation associés suite à une inhalation utilisant un dispositif Spiromax (contenant un placebo) comparé à une inhalation utilisant un inhalateur de poudre sèche multidoses déjà disponible dans le commerce (contenant un placebo). L'impact d'une formation adéquate à la technique d'inhalation avec un inhalateur poudre sur la vitesse et le volume d'inhalation a également été évalué. Les données de l'étude indiquent que quels que soient l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes asthmatiques, ainsi que les patients atteints d'une BPCO, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant avec Spiromax, similaire à celui obtenu avec l'inhalateur de poudre sèche multidoses disponible dans le commerce. Les DIP obtenus par les patients souffrant d'asthme ou de BPCO étaient en moyenne supérieurs à 60 l/min, un débit auquel les deux inhalateurs étudiés sont connus pour délivrer des quantités comparables de médicament dans les poumons. Très peu de patients présentaient des DIP inférieurs à 40L/min ; quand les DIP étaient inférieurs à 40L/min il ne semblait y avoir aucun regroupement par âge ou sévérité de la maladie.

#### **Propriétés pharmacocinétiques :**

##### Absorption :

L'association fixe de budésonide et de formotérol, et les produits seuls correspondants, se sont révélés bioéquivalents en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Malgré cela, une légère augmentation de la suppression de cortisol a été observée après l'administration de l'association fixe, par rapport aux produits seuls. On considère que cette différence n'a pas d'impact sur la tolérance clinique. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre le budésonide et le formotérol. Les paramètres pharmacocinétiques pour les composants respectifs étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol pris isolément ou sous forme d'association fixe. Après la prise de l'association à fixe, l'aire sous la courbe (ASC) était légèrement plus élevée pour le budésonide, alors que la vitesse d'absorption et le pic plasmatique étaient plus importants. Pour le formotérol, le pic plasmatique était comparable après prise de l'association fixe. Le budésonide inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de budésonide dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire se situe dans le même intervalle que chez l'adulte pour la même dose donnée. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées. Le formotérol inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

##### Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, présents surtout sous forme de dérivés conjugués inactifs). Le budésonide subit un important effet de premier passage (environ 90 %) au niveau du foie, avec formation de métabolites à activité glucocorticostéroïde réduite. L'activité glucocorticostéroïde des métabolites les plus importants, le 6- $\beta$ -hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxyprednisolone est de moins 1 % de celle du budésonide. Aucun indice évocateur d'une interaction métabolique ou d'effet sur la fixation aux protéines plasmatiques n'a été observé entre le formotérol et le budésonide.

#### Élimination :

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisation hépatique, suivie d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le formotérol a une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures. Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP 3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés tels quels ou sous forme conjuguée dans l'urine. Des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (près de 1,2 l/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les enfants et les patients insuffisants rénaux n'est pas connue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints de maladies hépatiques.

#### Profil pharmacocinétique de DuoResp Spiromax :

Dans les études pharmacocinétiques avec et sans administration de charbon, DuoResp Spiromax a été évalué par comparaison avec une autre association fixe inhalée approuvée contenant les mêmes principes actifs, à savoir du budésonide et du formotérol, et s'est révélé équivalent à la fois en termes d'exposition systémique (sécurité) et de dépôt pulmonaire (efficacité).

#### **Données de sécurité préclinique :**

Les effets toxiques observés chez l'animal avec le budésonide et le formotérol, en association ou seuls, sont associés à une activité pharmacologique exagérée. Dans des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, les corticostéroïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme aux doses recommandées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec du formotérol ont montré une légère diminution de la fertilité chez le rat mâle lors d'une exposition systémique à fortes doses de formotérol, ainsi que des pertes implantatoires, une diminution de la survie postnatale et une diminution du poids à la naissance lors d'une exposition systémique sensiblement plus importante que celle atteinte dans la pratique clinique. Ces résultats chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme.

#### **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

**Liste des excipients :** Lactose monohydraté.

**Incompatibilités :** Sans objet.

**Durée de conservation :** 3 ans. Après ouverture du sachet en aluminium : 6 mois.

**Précautions particulières de conservation :** À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur :**

L'inhalateur est blanc et muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent de couleur rouge foncé. L'inhalateur est en acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polytéraphthalate d'éthylène (PET) et polypropylène (PP). Chaque inhalateur contient 120 doses (pour DuoResp Spiromax 160µg/4.5µg) ou 60 doses (pour DuoResp Spiromax 320µg/9µg) et est emballé dans un sachet en aluminium.

**Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières.

**PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg : 34009 278 754 7 2 /1 inhalateur contenant 120 doses.

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg : 34009 278 755 3 3 /1 inhalateur contenant 60 doses.

**CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**

Liste I.

Remb. Séc. Soc. : 65 % - Agréé aux collectivités

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg : 34009 278 754 7 2 /1 inhalateur contenant 120 doses : 37,08 € hors honoraire de dispensation

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg : 34009 278 755 3 3 /1 inhalateur contenant 60 doses : 36,38 € hors honoraire de dispensation

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem

Pays-Bas

**REPRESENTANT LOCAL :**

**TEVA SANTE**

100-110, Esplanade du Général de Gaulle

92931 Paris La Défense Cedex

RCS Nanterre 401 972 476

Standard / Pharmacovigilance / Information médicale:



**DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Janvier 2016**

Conformément à la Loi n°2004-801 du 6 août 2004, « Loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données personnelles et modifiant la loi n°78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés », vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression de vos données personnelles. Vous pouvez vous adresser à [teva.cnil@tevafrance.com](mailto:teva.cnil@tevafrance.com)

Teva Santé s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de sa Visite

Médicale et met à votre disposition un numéro vert



(information médicale) et l'adresse mail [deontologie.france@tevafrance.com](mailto:deontologie.france@tevafrance.com) pour tout commentaire sur la qualité de sa visite médicale, conformément à la charte.