

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dipropionate de béclométazone ..... 100 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté ..... 6 microgrammes

Pour une dose mesurée.

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 84,6 microgrammes de dipropionate de béclométazone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

###### Asthme

INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

###### Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Voie inhalée exclusivement.**

###### **Posologie**

###### Asthme

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

Le dipropionate de béclométazone 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 béclométazone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométazone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométazone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose

quotidienne de dipropionate de béclométhasone administrée par INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométhasone non-extrafine à un traitement par INNOVAIR, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

Il existe deux modalités d'administration thérapeutiques

**A.** INNOVAIR est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

**B.** INNOVAIR est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

#### **A. Traitement continu de fond**

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour traiter les symptômes aigus d'asthme.

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

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

#### **B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme**

Les patients prennent quotidiennement INNOVAIR en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence INNOVAIR à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de INNOVAIR en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :

- Ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours.
- Ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de INNOVAIR pour soulager leurs symptômes d'asthme.

#### **Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :**

La dose recommandée en traitement continu de fond est d'une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de INNOVAIR. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

La dose maximale journalière est de huit inhalations.

Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

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

La sécurité et l'efficacité de INNOVAIR chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de donnée avec INNOVAIR chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules des données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 17 ans. Par conséquent, INNOVAIR n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles.

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

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

#### **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

**Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans :** Deux inhalations deux fois par jour.

#### Populations particulières

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif 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 recommandations et modalités d'emploi qui y figurent.

**Un compteur de doses au dos de l'inhalateur INNOVAIR indique le nombre de doses restantes. A chaque utilisation du dispositif de 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur décrémente une dose. Le patient doit être informé qu'en cas de chute de l'inhalateur, un décompte accidentel du compteur de doses peut survenir.**

#### Tester l'inhalateur

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, le **patient doit libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses.** 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

**Le patient doit :**

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
  2. Expirer aussi lentement et aussi profondément que possible.
  3. Tenir la cartouche verticalement, orientée vers le haut, et serrer l'embout buccal entre les lèvres **sans** mordre l'embout buccal.
  4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, il doit 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. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Pour inhaler une bouffée supplémentaire, le patient doit maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.
- IMPORTANT :** Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Après l'emploi, le patient doit remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.

**Il est conseillé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses n'affiche plus que 20 doses. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur affiche 0 car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement.**

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'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.

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

#### Nettoyage

Se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le capuchon sera retiré de l'embout buccal et l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal

seront essuyés avec un chiffon sec. Ne **jamais enlever la cartouche de l'inhalateur et ne pas** rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.

Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée et l'entretien de la chambre d'inhalation pourront être dispensées par le médecin, pharmacien, ou infirmière. 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 dès le déclenchement du système pour une diffusion optimale du produit dans le poumon à l'aide de l'AeroChamber Plus.

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométhasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un quelconque des excipients.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

INNOVAIR doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes: arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.

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

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR 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. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

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

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

Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO 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 (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Le traitement par INNOVAIR 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. 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, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et une respiration rapide témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament doit conduire à

l'arrêt du traitement par INNOVAIR et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.

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

Pour le traitement de crises d'asthme aiguës, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur d'action rapide, c'est-à-dire soit INNOVAIR pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent INNOVAIR uniquement en traitement de fond).

Il convient de rappeler aux patients de prendre INNOVAIR quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise de INNOVAIR « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul, adapté

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 et glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

Les données de pharmacocinétique en dose unique (voir rubrique 5.2) 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 du 17-monopropionate de béclo-métasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclo-métasone sous sa forme inchangée est plus importante. Etant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclo-métasone et de son métabolite actif reste inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclo-métasone 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. Il faut envisager une corticothérapie de suppléments par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.

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

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

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

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

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

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

La quantité d'éthanol contenu dans INNOVAIR est d'environ 7 mg par bouffée; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.

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.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Interactions pharmacocinétiques**

Le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.

##### **Interactions pharmacodynamiques**

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

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

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

En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta2-sympathomimétiques.

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

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

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

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.

#### **4.6. Fertilité, 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 de 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 après une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3) du fait de l'effet tocolytique des beta2-sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédent l'accouchement.

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

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

## **Allaitement**

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de 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 béclo mé t a s o n e, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait.

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

Il ne faut donc envisager l'administration de Innovair à des femmes qui allaitent que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

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

L'effet de Innovair sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

### **4.8. Effets indésirables**

La présence du dipropionate de béclo mé t a s o n e et du fumarate de formotérol dihydraté, 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 spécifiques.

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclo mé t a s o n e et de formotérol 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 ( $\geq 1/1.000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1.000$ ) et très rare ( $\leq 1/10.000$ ).

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 présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte.

<b>Classe d'organes</b>	<b>Réaction indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	Pharyngite, candidose orale, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite, pneumonie*	Peu fréquent
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>	Granulopénie	Peu fréquent
	Thrombopénie	Très rare
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
<b>Troubles endocriniens</b>	Insuffisance surrénalienne	Très rare
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
<b>Troubles psychiatriques</b>	Agitation Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)	Peu fréquent Inconnu
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées	Fréquent
	Tremblement, sensations vertigineuses	Peu fréquent
<b>Troubles oculaires</b>	Glaucome, cataracte	Très rare
<b>Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe</b>	Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent

<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations; allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme; modifications de l'ECG, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire* Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Peu fréquent  Rare
<b>Troubles d'origine vasculaires</b>	bouffées vasomotrices, flush	Peu fréquent
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Dysphonie  Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme Bronchospasme paradoxal Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Fréquent  Peu fréquent Rare Très rare
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
<b>Troubles cutanés et du tissu sous-cutané</b>	Prurit, rash, hyperhydrose, urticaire Œdème de Quincke	Peu fréquent Rare
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Contractures musculaires, myalgies Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Peu fréquent Très rare
<b>Troubles rénaux et des voies urinaires</b>	Néphrite	Rare
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Œdèmes périphériques	Très rare
<b>Investigations</b>	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* Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle Diminution de la densité osseuse	Peu fréquent  Rare Très rare

\* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par INNOVAIR a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres effets indésirables observés 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 rubrique 4.4).

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivantes: hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires 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 corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants: freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique 4.4).

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



## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé 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](http://www.ansm.sante.fr).

### 4.9. Surdosage

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de InnoVair par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets perturbant sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables ni sévères ni graves.

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

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et 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 réserve compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclo mé tasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre 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 béclo mé tasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (voir rubrique 4.4). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques, substances inhalées. Médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives.**

**Code ATC: R03AK08.**

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

#### Dipropionate de béclo mé tasone

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

#### Formotérol

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

#### Efficacité et sécurité clinique

#### **INNOVAIR**

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclo mé tasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.

## ASTHME

### Efficacité clinique de INNOVAIR en traitement continu de fond

Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.

### Efficacité clinique de INNOVAIR en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme

Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité de INNOVAIR administré en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) et pour soulager les symptômes (jusqu'à 8 bouffées par jour au total) a été comparée à celle de INNOVAIR en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) associé au salbutamol en traitement à la demande chez des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé modéré à sévère. Les résultats ont montré que INNOVAIR en traitement de fond et pour soulager les symptômes prolongeait de manière significative la durée de temps écoulé jusqu'à la première exacerbation grave par rapport au INNOVAIR en traitement de fond associé au salbutamol à la demande ( $p < 0,001$  pour les populations ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères d'asthme par patient et par an a été réduit de manière significative dans les groupes « traitement de fond et pour soulager les symptômes » comparé au groupe salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative :  $p < 0,001$ ). Les patients du groupe « traitement de fond et pour soulager les symptômes » ont atteint une amélioration clinique significative dans le contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalation / jour dans le traitement de secours et la proportion de patients ayant recours au traitement de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.

\*NB Par exacerbations sévères on entend une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours.

Dans une autre étude clinique, une dose unique de INNOVAIR 100/6 µg a exercé un effet bronchodilatateur rapide et a rapidement soulagé les symptômes de dyspnée, de manière similaire à celle du salbutamol 200 mcg/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.

## BPCO

Deux essais de 48 semaines ont étudié les effets sur la fonction respiratoire et le taux des exacerbations (définies comme la mise en route d'une corticothérapie orale et/ou une d'une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) chez des patients présentant une BPCO sévère (30 % < VEMS% < 50 %).

Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction respiratoire (critère principal : VEMS pré-dose) comparativement au formotérol seul après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre INNOVAIR et formotérol : 69 ml), ainsi qu'à chaque visite clinique durant la période totale de traitement (48 semaines). Cette étude a montré une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'exacerbations par patient/année (taux d'exacerbation, autre critère principal) dans le groupe de patients traités par INNOVAIR comparativement au formotérol (taux moyen ajusté de 0,80 comparativement à 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72,  $p < 0,001$ ) sur 48 semaines de traitement sur un total de 1 199 patients présentant une BPCO sévère. De plus, l'apparition de la première exacerbation sévère était significativement retardée dans le groupe de patients traités par INNOVAIR comparativement au formotérol. La supériorité d'INNOVAIR par rapport au formotérol en termes de taux d'exacerbations a également été mise en évidence dans les sous-groupes de patients traités ou non par le bromure de tiotropium de façon concomitante (environ 50 % dans chaque bras).

L'autre étude pivot, une étude randomisée en 3 groupes parallèles incluant un total de 718 patients, a retrouvé une supériorité de INNOVAIR par rapport au formotérol en termes de modification du VEMS mesuré avant administration de la dose à la fin du traitement (48 semaines), et a montré une non-infériorité de INNOVAIR par rapport à l'association fixe budésonide/ formotérol sur le même paramètre.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude clinique a permis de comparer l'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe Innovair- dipropionate de béclométasone et formotérol - 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 béclométasone CFC (4 bouffées de 250 microgrammes) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 microgrammes), l'ASC du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale ont été réduites de 35 % et 19 % respectivement, avec l'association fixe, comparativement à la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométasone CFC; par contre, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non-extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.

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

Dans une étude conduite chez le volontaire sain avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, il a été observé une augmentation de la déposition pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, de 41 % et du formotérol de 45 %, par rapport à l'utilisation d'un inhalateur standard. L'exposition systémique totale était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométasone et augmentée pour le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée.

Une étude a montré une déposition pulmonaire moyenne de 33 % de la dose nominale chez des patients atteints de BPCO comparativement à 34 % chez les sujets volontaires sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométasone et au formotérol étaient comparables entre les trois groupes durant les 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométasone était plus élevée chez les patients présentant une BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.

### **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), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la pro-drogue dipropionate de béclométasone.

### **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 résorption 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.

### **Élimination**

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

### **Populations particulières**

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Etant donné que le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance à des produits plus polaires (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de tolérance du dipropionate de béclométasone.

Etant donné que ni le dipropionate de béclométasone ni ses métabolites n'ont été retrouvés dans les urines, il n'y a pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

## **Formotérol**

### **Absorption et distribution**

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61-64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, on n'a pas observé de phénomène de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

### **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.

### **Élimination**

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

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

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

### **Populations particulières**

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de 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. On n'a observé ni augmentation de la toxicité ni survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association.

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Norflurane (HFA-134a)  
Ethanol anhydre  
Acide chlorhydrique.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

20 mois.

### **6.4. 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 aux patients:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C (pendant 5 mois au maximum).

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

La solution pour inhalation est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur en plastique (polypropylène) qui comprend un embout buccal et est fourni avec un capuchon protecteur.

Chaque conditionnement contient:

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pour les pharmacies:

Inscrire sur la boîte la date de remise au patient.

Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 5 mois entre la date de remise du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage.

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

### **CHIESI SAS**

11 AVENUE DUBONNET  
92400 COURBEVOIE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 381 412 8 3: 120 doses en flacon pressurisé (Aluminium).
- 34009 381 413 4 4: 180 doses en flacon pressurisé (Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (Etui)

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Innovair 100/6 microgrammes par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.**

**Dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Dipropionate de béclo mé tasone ..... 100 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté..... 6 microgrammes

Pour une dose mesurée.

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 84,6 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ethanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane (HFA 134a).

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé

Boite d'un flacon pressurisé de 120 doses ou de 180 doses et boîte de deux flacons pressurisés de 120 doses chacun. Dispose d'un compteur de doses.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Lire la notice avant utilisation.

Tenir le flacon vertical pendant l'inhalation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

##### Pour l'adulte

Innovair n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

## 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

*Avant la délivrance au patient :*

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

*Après la délivrance au patient :*

Ce médicament doit être conservé au maximum 5 mois après la date de délivrance notée par le pharmacien sur l'étiquetage.

A conserver à une température de dépassant pas 25°C.

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

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

*Pour le pharmacien :*

Noter la date de délivrance au patient sur l'étiquette adhésive de la boîte et la coller sur l'inhalateur.

S'assurer qu'il reste une période d'au moins 5 mois entre la date de délivrance et la date de péremption.

(Etiquette adhésive)

**Date de délivrance** jj/mm/aa --/--/--

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Titulaire

**CHIESI SAS**

11 AVENUE DUBONNET

92400 COURBEVOIE

### Exploitant

**CHIESI SA**

11 AVENUE DUBONNET

92400 COURBEVOIE

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Suivre les instructions de votre médecin.

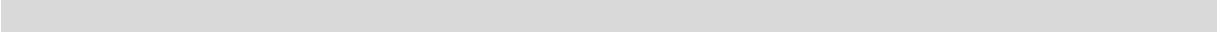


## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

\_\_\_\_\_

## MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

### NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon pressurisé

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

**Innovair 100 /6 microgrammes par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Dipropionate de bécloметasone / fumarate de formotérol dihydraté

Voie inhalée

### 2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Maintenir le flacon pressurisé vertical pendant l'inhalation.

### 3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

### 4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

### 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Flacon pressurisé de 120 doses ou 180 doses.

### 6. AUTRES

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Innovair n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

#### **INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol dihydraté

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Innovair 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Innovair 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?
3. Comment utiliser Innovair 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Innovair 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. QU'EST-CE QUE INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, SOLUTION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques, substances inhalées. Médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives.

#### **Indications thérapeutiques**

INNOVAIR est une solution en flacon pressurisé pour inhalation qui contient deux principes actifs. Elle s'administre par voie inhalée par inspiration à l'aide d'un embout buccal sur le dispositif pour être délivrée directement dans les poumons.

Les deux principes actifs sont le dipropionate de béclométhasone et le fumarate de formotérol dihydraté.

Le dipropionate de béclométhasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes (ou corticoïdes) qui exercent un effet anti-inflammatoire et réduit l'inflammation et l'irritation dans vos poumons.

Le fumarate de formotérol dihydraté appartient à un groupe de médicaments appelés «bronchodilatateurs de longue durée d'action» qui provoquent un relâchement des muscles des voies respiratoires et vous aident à respirer plus facilement.

L'association de ces deux principes actifs que ce soit pour les patients asthmatiques ou présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) facilite la respiration en soulageant les symptômes tels que l'essoufflement, les sifflements respiratoires et la toux et aide également à éviter la survenue de ces symptômes.

#### **Asthme**

INNOVAIR est destiné au traitement régulier de l'asthme chez l'adulte lorsque :

- l'asthme n'est pas correctement contrôlé par des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de courte durée d'action utilisés « à la demande ».

ou

- l'asthme répond bien au traitement associant des corticoïdes et des bronchodilatateurs de longue durée d'action.

### **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

INNOVAIR est également préconisé pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez l'adulte. La BPCO est une maladie chronique des voies aériennes des poumons souvent causée par le tabagisme.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, SOLUTION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE ?**

**N'utilisez jamais INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé :**

Si vous êtes allergique ou pensez être allergique à l'un ou l'autre des principes actifs contenus dans INNOVAIR, de même que si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou médicaments pour inhalation utilisés pour le traitement de l'asthme ou à l'un des autres composants de INNOVAIR (voir rubrique 6. Informations supplémentaires), demandez conseil à votre médecin.

### **Avertissements et précautions**

Consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser INNOVAIR dans les situations suivantes :

- Si vous souffrez de troubles cardiaques tels qu'angine de poitrine (douleur cardiaque, douleur thoracique), si vous avez récemment eu une crise cardiaque (infarctus du myocarde), en cas d'insuffisance cardiaque, de rétrécissement des artères du cœur (cardiopathie coronarienne), de maladie des valves cardiaques ou d'autre anomalie cardiaque connue ou si vous souffrez d'une maladie appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (une anomalie du myocarde);
- Si vous présentez un rétrécissement des artères (du fait d'une artériosclérose), si vous avez une hypertension artérielle ou si vous savez que vous avez un anévrisme (dilatation anormale de la paroi d'un vaisseau sanguin);
- Si vous présentez des troubles du rythme cardiaque tels qu'accélération ou irrégularité des battements cardiaques, pouls rapide ou palpitations ou si vous savez que votre électrocardiogramme est anormal;
- Si vous avez une hyperactivité de votre glande thyroïde;
- Si votre taux sanguin de potassium est faible;
- Si vous avez une maladie quelconque du foie ou des reins;
- Si vous êtes diabétique (en effet, si vous inhalez de fortes doses de formotérol votre taux sanguin de glucose risque d'augmenter et il peut donc être nécessaire de vérifier votre glycémie en début de traitement puis de façon rapprochée pendant le traitement);
- Si vous avez une tumeur de la glande surrénale (appelée phéochromocytome);
- Si une anesthésie est prévue: suivant le type d'anesthésique, il peut être nécessaire d'arrêter l'utilisation de INNOVAIR au moins 12 heures avant l'anesthésie;
- Si vous êtes actuellement traité(e) ou avez déjà été traité(e) un jour pour une tuberculose ou si vous présentez une infection pulmonaire virale ou fongique connue;
- Si vous devez éviter de consommer de l'alcool qu'elle qu'en soit la raison.

**Si vous présentez l'une des caractéristiques mentionnées plus haut, prévenez toujours votre médecin avant d'utiliser INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.**

Si vous avez ou avez eu par le passé des problèmes de santé quel qu'ils soient ou des allergies ou si vous n'êtes pas certain de savoir comment utiliser INNOVAIR, consultez votre médecin, une infirmière connaissant l'asthme ou votre pharmacien, avant d'utiliser l'inhalateur. Un traitement par un agoniste bêta-2 tel que le formotérol contenu dans INNOVAIR peut rarement provoquer une diminution du taux sérique de potassium (hypokaliémie).

**Si votre asthme est grave, vous devez être particulièrement prudent.** En effet, la carence en oxygène dans le sang et certains autres traitements que vous utilisez en même temps que INNOVAIR, par exemple des médicaments pour le traitement des maladies cardiaques ou de l'hypertension artérielle (« diurétiques ») ou d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme, peuvent aggraver la diminution des taux de potassium. C'est pourquoi votre médecin décidera éventuellement de contrôler de temps à autre votre taux sanguin de potassium.

**Si vous utilisez des doses fortes de corticoïdes inhalés pendant une durée prolongée,** il se peut que vous ayez besoin de plus de corticoïdes en cas de stress. Les situations de stress consistent par exemple en une hospitalisation après un accident, un accident grave ou une intervention chirurgicale prévue. Dans une telle situation, votre médecin traitant déterminera si vous avez besoin d'augmenter votre dose de corticoïdes et vous prescrira au besoin des comprimés ou des injections de corticoïdes.

Si vous devez aller à l'hôpital, n'oubliez pas d'emporter tous vos médicaments et inhalateurs, y compris INNOVAIR et les médicaments ou comprimés achetés sans ordonnance, dans leur emballage d'origine, si possible.

**Si vos troubles respiratoires s'aggravent après l'inhalation de INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé :**

Si vous ressentez une aggravation de l'essoufflement ou si vous percevez des sifflements respiratoires qui surviennent immédiatement après l'inhalation de votre médicament, cessez immédiatement les prises de INNOVAIR et utilisez votre inhalateur contenant un bronchodilatateur à effet rapide qui vous a été prescrit en traitement de secours en cas de symptômes aigus. Si les troubles persistent consulter rapidement votre médecin. Il évaluera la sévérité de vos symptômes et si nécessaire changera votre traitement en vous prescrivant un médicament différent.

#### **Enfants et adolescents**

Ne pas utiliser INNOVAIR chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que des données complémentaires ne sont pas disponibles.

**Autres médicaments et INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Avant de commencer le traitement, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

**N'utilisez pas de bêta-bloquants en même temps que ce médicament.** Si vous avez besoin d'un traitement bêta-bloquant (y compris sous forme de collyre), l'effet du formotérol risque d'être affaibli, voire totalement neutralisé. A l'inverse, l'emploi d'autres médicaments bêta-adrénergiques (médicaments qui agissent comme le formotérol) risque d'accentuer les effets du formotérol.

**Utilisation de INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé en même temps que d'autres médicaments**

Certains médicaments destinés au traitement des anomalies du rythme cardiaque (quinidine, disopyramide, procaïnamide), des médicaments destinés au traitement des réactions allergiques (antihistaminiques), des médicaments destinés au traitement des symptômes de dépression ou des troubles psychiques, tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple phénelzine et isocarboxazide), les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline et imipramine) et les phénothiazines peuvent provoquer des modifications de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement de l'activité électrique du cœur). Ils peuvent aussi augmenter le risque de trouble du rythme cardiaque (arythmies ventriculaires).

Certains médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson (L-dopa) ou de l'insuffisance thyroïdienne (L-thyroxine), des médicaments contenant de l'ocytocine (laquelle provoque des contractions utérines) et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque aux agonistes bêta-2 tels que le formotérol.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), de même que les médicaments dotés de propriétés similaires comme la furazolidone et la procarbazine, utilisés pour le traitement des troubles psychiques, peuvent provoquer une augmentation de la pression artérielle.

Les médicaments destinés au traitement des maladies cardiaques (digoxine) peuvent provoquer une diminution du taux sanguin de potassium, ce qui peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.

D'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme (théophylline, aminophylline ou corticoïdes) et certains diurétiques (comprimés destinés à augmenter l'élimination d'eau) peuvent provoquer une diminution du taux sanguin de potassium.

Certains anesthésiques peuvent aggraver le risque de troubles du rythme cardiaque.

### **INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé avec des boissons**

Sans objet.

#### **Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Innovair pendant la grossesse.

Vous ne devez pas utiliser Innovair si vous êtes enceinte, si vous suspectez une grossesse ou si vous envisagez une grossesse, de même que si vous allaitez, sauf si votre médecin vous prescrit la prise de ce médicament pour le traitement de votre asthme.

#### **Sportifs**

Attention, ce médicament contient des principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests lors des contrôles antidopage.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Innovair perturbe votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

**INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé contient une petite quantité d'alcool. Chaque bouffée de votre inhalateur contient 7 mg d'éthanol.**

### **3. COMMENT UTILISER INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, SOLUTION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISÉ ?**

INNOVAIR doit uniquement être utilisé en inhalation.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Posologie**

##### **Asthme**

Votre médecin effectuera régulièrement un bilan pour vérifier que votre traitement avec INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé correspond à la dose optimale. Il vous prescrira la dose minimale qui contrôle efficacement vos symptômes

INNOVAIR peut être prescrit par votre médecin selon deux schémas posologiques :

**A.** INNOVAIR peut vous être prescrit quotidiennement pour traiter votre asthme avec, si besoin, un inhalateur de secours séparé pour soulager l'aggravation soudaine des symptômes d'asthme tels que essoufflements, sifflements et toux.

**B.** INNOVAIR peut vous être prescrit quotidiennement pour traiter votre asthme et aussi, si besoin, pour soulager l'aggravation soudaine des symptômes de votre asthme tels que : essoufflement, sifflements et toux.

#### **A. Utilisation de INNOVAIR avec un inhalateur de secours séparé**

##### **Adultes et patients âgés**

La posologie usuelle de ce médicament est de 1 ou 2 bouffées deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 bouffées.

#### **B. Utilisation de INNOVAIR comme inhalateur unique**

##### **Adultes et patients âgés**

La posologie recommandée est d'une bouffée le matin et une bouffée le soir.

Vous pouvez également utiliser INNOVAIR comme inhalateur de secours en cas d'apparition de symptômes aigus d'asthme.

En cas de symptômes d'asthme, prenez une bouffée et attendez quelques minutes

Si vous ne sentez pas d'amélioration, prenez une autre bouffée

Ne prenez pas plus de 6 bouffées de secours par jour.

La dose journalière maximale de INNOVAIR est de 8 bouffées.

Si vous sentez que vous avez besoin de prendre plus de bouffées chaque jour pour contrôler vos symptômes d'asthme, contactez votre médecin pour lui demander conseil. Il se peut qu'il soit amené à changer votre traitement.

### **Enfants et adolescents de moins de 18 ans**

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants ni aux adolescents de moins de 18 ans.

### **Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

#### *Adultes et patients âgés*

La dose recommandée est deux bouffées le matin et deux bouffées le soir.

### **Patients exposés à des risques spécifiques**

Il est inutile d'ajuster la dose chez les patients âgés. Il n'existe pas d'informations concernant l'emploi de INNOVAIR en cas de maladie du foie ou des reins.

INNOVAIR peut exercer un effet pour le traitement de l'asthme à une dose de dipropionate de béclométasone qui peut être inférieure à celle d'autres inhalateurs de dipropionate de béclométasone. Si vous utilisiez précédemment un inhalateur différent contenant du dipropionate de béclométasone, votre médecin vous indiquera précisément la dose de INNOVAIR que vous devez employer pour traiter votre asthme.

### **N'augmentez pas la dose**

Si vous avez l'impression que le médicament n'est pas très efficace, parlez-en à votre médecin avant d'augmenter la dose.

### **Si votre asthme s'aggrave :**

Si vos symptômes s'aggravent ou deviennent difficiles à maîtriser.

Par exemple, si vous êtes obligés de recourir plus souvent que d'habitude à un inhalateur de secours ;

- Soit séparé, qui vous a été prescrit avec INNOVAIR pour traiter les symptômes aigus d'asthme ;
- Soit INNOVAIR, utilisé en tant qu'inhalateur de secours et en traitement continu de fond et que ni l'un ni l'autre ne suffit à améliorer vos symptômes d'asthme comme il le fait d'habitude.

Consultez immédiatement votre médecin.

Il se peut que votre asthme s'aggrave et votre médecin devra peut-être modifier votre dose de INNOVAIR ou vous prescrire un autre traitement.

Si vous avez d'autres questions concernant l'emploi de ce médicament, n'hésitez pas à interroger votre médecin ou pharmacien.

### **Mode d'emploi**

**Ce médicament est présenté sous forme d'une cartouche pressurisée introduite dans un inhalateur en plastique et d'un embout buccal. Un compteur de doses se trouve au dos de l'inhalateur, il vous indiquera le nombre de doses restantes. A chaque fois que vous appuyez sur la cartouche, une bouffée est libérée et une dose est décomptée. Attention à ne pas faire tomber le dispositif, cela risquerait de provoquer un décompte accidentel du compteur de doses.**

### **Testez votre inhalateur**

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois ou si vous ne l'avez pas employé pendant plus de 14 jours, vous devez **testez votre inhalateur pour vérifier son bon fonctionnement.**

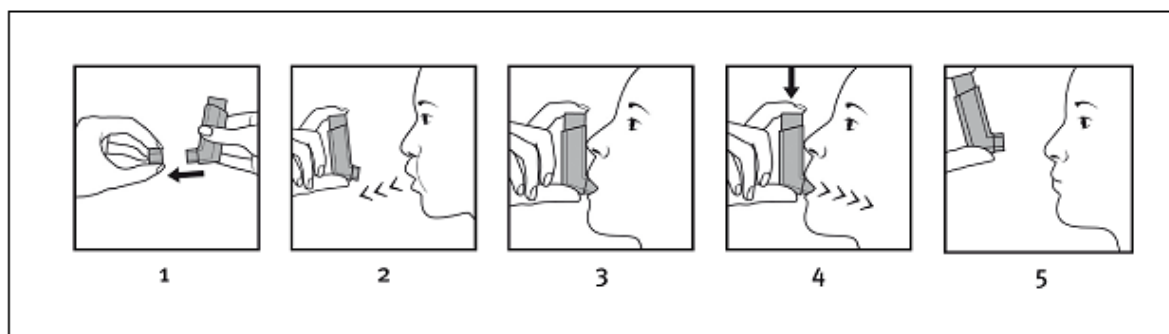


1. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal
2. Tenez l'inhalateur verticalement, l'embout buccal dirigé vers le bas.
3. Tenez l'embout buccal éloigné de vous et appuyer fermement sur la cartouche pour libérer une bouffée.
4. Vérifier le compteur de doses. Si vous testez votre inhalateur pour la première fois, le compteur de doses doit afficher 120 après l'essai.



### Comment utiliser votre inhalateur

Dans la mesure du possible, pour l'administration du médicament vous devez vous tenir en position assise à la verticale ou debout.



1. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifiez que ce dernier est bien propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Expirez aussi lentement et profondément que possible.
3. Tenez la cartouche verticalement la tête du dispositif dirigé vers le bas et enserrez l'embout buccal entre vos lèvres. Ne mordez pas l'embout buccal.
4. Inspirez **lentement et profondément** par la bouche et, juste après avoir commencé à inspirer, appuyez fermement sur le haut de la cartouche pour libérer une bouffée.
5. Retenez votre respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirez l'inhalateur de votre bouche et expirez lentement. N'expirez pas dans l'inhalateur.

Si vous devez inhaler une autre bouffée, maintenez l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes puis répétez les étapes 2 à 5.

Important: N'allez pas trop vite pour les étapes 2 à 5.

**Après l'emploi, fermez l'inhalateur en remettant le capuchon protecteur et vérifiez le compteur de doses.**

**Pensez à vous procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses affiche 20 doses. Arrêtez d'utiliser l'inhalateur lorsque le compteur de doses affiche 0. En effet, les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement.**

Si vous voyez un « nuage » s'échapper du haut de l'inhalateur ou des côtés de votre bouche, il faut reprendre à l'étape 2.

Si vous n'avez pas beaucoup de force dans les mains, il peut vous être plus facile de tenir l'inhalateur à deux mains : tenez la partie supérieure de l'inhalateur entre vos deux index et la partie inférieure entre vos deux pouces.

Pour réduire le risque d'infection fongique dans la bouche et la gorge, rincez-vous la bouche ou faites des gargarismes avec de l'eau ou brossez-vous les dents chaque fois que vous utilisez votre inhalateur.

Si vous avez l'impression que l'effet de INNOVAIR est excessif ou au contraire trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

S'il vous semble difficile de faire fonctionner l'inhalateur tout en inspirant, vous pouvez utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus. Demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou à une infirmière.

**Il est important que vous lisiez la notice fournie avec votre chambre d'inhalation AeroChamber Plus et que vous suiviez avec attention les instructions d'utilisation et de nettoyage qui y figurent.**

### Nettoyage de l'inhalateur

**Nettoyez l'inhalateur une fois par semaine. N'enlevez jamais la cartouche de l'inhalateur après nettoyage et ne rincez pas à l'eau ou à tout autre liquide pour le nettoyer. Pour nettoyer l'inhalateur :**

- 1. Retirez le capuchon de protection de l'embout buccal**
- 2. Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal, de l'inhalateur à l'aide d'un chiffon propre et sec.**
- 3. Remplacez le capuchon sur l'embout buccal**

**Si vous avez utilisé plus de INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé que vous n'auriez dû :**

- L'utilisation d'une dose excessive de formotérol peut induire les effets suivants: nausées, vomissements, accélération de la fréquence des battements cardiaques, palpitations, troubles du rythme des battements cardiaques, certaines formes de modifications de l'électrocardiogramme (enregistrement de l'activité électrique du cœur à l'aide d'un appareil électrocardiographe), maux de tête, tremblement, sensation de somnolence, excès d'acide dans le sang, diminution du taux sanguin de potassium et augmentation du taux sanguin de sucre. Votre médecin vous prescrira éventuellement des prises de sang pour contrôler vos taux sanguins de potassium et de glucose.
- L'utilisation de doses excessives de dipropionate de béclométazone peut provoquer des perturbations de la fonction des glandes surrénales à court terme. Cependant, ces anomalies s'amélioreront en l'espace de quelques jours. Au besoin, votre médecin contrôlera vos taux sanguins de cortisol.

Si vous présentez l'un quelconque de ces symptômes, prévenez votre médecin.

**Si vous oubliez d'utiliser INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé :**

Utilisez le médicament dès que vous constatez cet oubli. Si l'heure de la prochaine prise est proche, vous pouvez attendre pour inhaler la dose suivante à l'heure prévue. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

**Si vous arrêtez d'utiliser INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé :**

Même si vous vous sentez mieux, ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement sans prendre l'avis de votre médecin.

Vous devez utiliser INNOVAIR régulièrement, même quand vous n'avez pas de symptômes.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme avec les autres traitements en inhalation, il y a un risque de survenue d'une aggravation de l'essoufflement et des sifflements respiratoires immédiatement après l'emploi d'INNOVAIR. Ce phénomène est appelé « **bronchospasme paradoxal** ». S'il se produit, vous devez **immédiatement ARRÊTER d'utiliser INNOVAIR** et utiliser aussitôt votre inhalateur de secours à effet rapide pour traiter les symptômes (essoufflement et sifflements respiratoires). Vous devez immédiatement consulter votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de réactions d'hypersensibilité telles qu'allergies cutanées, démangeaisons, éruption, rougeur de la peau, gonflement de la peau ou des muqueuses, en particulier des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge.

Les autres effets indésirables possibles sont énumérés ci-dessous en fonction de leur fréquence.

**Fréquents** (survenant chez moins d'un patient sur 10) :

Infections fongiques de la bouche et de la gorge, maux de tête, enrouement, mal de gorge.

Pneumonie (infection pulmonaire) chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (effet indésirable fréquent)

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant la prise de FORMODUAL 100/6 µg/dose, informez-en votre médecin, car ils pourraient être les symptômes d'une infection pulmonaire :

- fièvre ou frissons
- augmentation ou changement de coloration des expectorations (crachats)
- augmentation de la toux ou aggravation de l'essoufflement

**Peu fréquents** (survenant chez moins d'un patient sur 100) :

Palpitations, accélération anormale de la fréquence cardiaque et troubles du rythme cardiaque, modifications de l'électrocardiogramme (ECG).

Symptômes de type grippal, infections fongiques du vagin, inflammation des sinus, rhinite, inflammation de l'oreille, irritation de la gorge, toux et toux productive, crise d'asthme.

Nausées, anomalie ou perturbation du goût, sensation de brûlure des lèvres, sécheresse de la bouche, difficultés de déglutition, indigestion, problèmes d'estomac, diarrhée.

Douleurs et crampes musculaires, rougeur du visage, augmentation du débit sanguin dans certains tissus du corps, transpiration excessive, tremblement, agitation, sensations vertigineuses, urticaire ou éruption cutanées.

Altération de certaines composantes du sang: diminution du nombre de globules blancs, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du taux sanguin de potassium, augmentation de la glycémie, augmentation du taux sanguin d'insuline, d'acides gras libres et de cétones.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive avec une fréquence classée comme peu fréquente :

- Pneumonie : informez votre médecin si vous remarquez les symptômes suivants : augmentation de la quantité de crachats, modification de la couleur des crachats, fièvre, augmentation de la toux, augmentation de la gêne respiratoire
- Réduction du taux de cortisol dans le sang : ceci est dû à l'effet des corticoïdes sur votre glande surrénale
- Battements de cœur irréguliers

**Rares** (survenant chez moins d'un patient sur 1.000) :

Sensation d'oppression thoracique, omission d'un battement cardiaque (en raison d'une contraction trop précoce des ventricules cardiaques), augmentation ou diminution de la pression artérielle, inflammation des reins, gonflement de la peau et des muqueuses persistant pendant plusieurs jours.

**Très rares** (survenant chez moins d'un patient sur 10.000) :

Essoufflement, aggravation de l'asthme, diminution du nombre de plaquettes sanguines et œdème des mains et des pieds.

**Dans de très rares cas, l'inhalation de fortes doses de corticoïdes pendant une durée prolongée peut provoquer des effets généraux:** anomalies du fonctionnement des glandes surrénales (blocage surrénalien), diminution de la densité minérale osseuse (fragilisation des os), retard de croissance chez les enfants et adolescents, augmentation de la pression dans les yeux (glaucome), cataracte. Troubles du sommeil, dépression ou anxiété, agitation, nervosité, surexcitation ou irritabilité sont des effets plus susceptibles de survenir notamment chez l'enfant mais leur fréquence de survenue est inconnue.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, SOLUTION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Innovair plus de cinq mois après son achat chez votre pharmacien et ne l'utilisez jamais après la date de péremption qui est mentionnée sur la boîte en carton et sur l'étiquette.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Si l'inhalateur a été exposé à un froid intense, détachez la cartouche de l'embout buccal et réchauffez-la pendant quelques minutes entre vos mains avant de l'utiliser. Ne la réchauffez jamais par d'autres moyens tels qu'une flamme ou une autre source artificielle de chaleur.

Mise en garde: La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer la cartouche.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, solution pour inhalation en flacon pressurisé

- Les substances actives sont:

Dipropionate de béclométhasone .....	100 microgrammes
Fumarate de formotérol dihydraté .....	6 microgrammes

Pour une dose mesurée.

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 84,6 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

- Les autres composants sont:

L'éthanol anhydre, l'acide chlorhydrique et un gaz propulseur: norflurane (HFA 134-a).

### Qu'est-ce que INNOVAIR 100/6 MICROGRAMMES/DOSE, SOLUTION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE et contenu de l'emballage extérieur

Innovair est une solution pressurisée contenue dans une cartouche en aluminium dotée d'une valve doseuse et placée dans un inhalateur en plastique (polypropylène) muni d'un capuchon protecteur.

Chaque boîte contient soit une cartouche délivrant 120 ou 180 bouffées soit deux cartouches délivrant 120 bouffées chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

#### CHIESI SAS

11 AVENUE DUBONNET  
92400 COURBEVOIE

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

#### CHIESI SA

11 AVENUE DUBONNET  
92400 COURBEVOIE

#### Fabricant

#### CHIESI FARMACEUTICI S.p.A

VIA PALERMO 26/A

43122 PARME

ITALIE

Ou

**CHIESI SAS**

RUE FARADAY

ZA DES GAILLETROUS

41260 LA CHAUSSEE SAINT-VICTOR

### **Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

<b>PAYS</b>	<b>NOM</b>	<b>PAYS</b>	<b>NOM</b>
Allemagne	Kantos	France	Innovair
République Slovaque	Foster		
Autriche	Foster	Pays Bas	Foster
République Tchèque	Combair		
Espagne	Foster	Italie	Foster
Hongrie	Foster	Royaume Uni	Fostair
Pologne	Fostex	Grèce	Foster
Slovénie	Foster		

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### **Autres**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).