

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 béclo mé t a s o n e 100 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté 6 microgrammes

Pour une dose mesurée

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 86,4 microgrammes de dipropionate de béclo mé t a s o n e 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

Innovair 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.

Note : Innovair ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée.

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 béclo mé t a s o n e 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 béclo mé t a s o n e « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclo mé t a s o n e en formulation «extrafine» contenus dans Innovair sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclo mé t a s o n e dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclo mé t a s o n e administrée Innovair devrait être inférieure celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclo mé t a s o n e non-extrafine à un traitement par Innovair, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclo mé t a s o n e pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

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.

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

En l'absence de donnée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, Innovair n'est pas recommandé chez ces patients.

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.

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'emploi

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 fasse la démonstration au patient du mode d'administration de 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.

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, il convient de libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.

Instructions d'utilisation :

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. Ne pas mordre l'embout buccal.
4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.
5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Ne pas expirer dans l'inhalateur. Si une bouffée supplémentaire est nécessaire, maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

Après l'emploi, remettre le capuchon protecteur.

IMPORTANT : Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'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 rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.

En l'absence de donnée clinique relative à l'emploi de Innovair avec une chambre d'inhalation, la posologie préconisée ne s'applique qu'au traitement par Innovair sans chambre d'inhalation (avec l'inhalateur standard). Si un patient nécessite une chambre d'inhalation, il convient d'avoir recours à un autre médicament en flacon pressurisé pouvant s'adapter à une chambre d'inhalation ou une forme poudre.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométazone, 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 susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta2 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 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 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.

Un bronchodilatateur de courte durée d'action que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et épisodes aigus d'asthme.

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Innovair doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressés.

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. 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.

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 béclométhasone 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.

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. 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 béclo mé tasone 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 précédant 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 tasone, 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 tasone 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 tasone et de formotérol et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes.

La définition des fréquences est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$) et très rare ($\leq 1/10.000$).

Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte.

Classe d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite	Fréquent
	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose pharyngée et œsophagienne, candidose vaginale, gastro-entérite, sinusite	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie	Peu fréquent
	Thrombopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Affections endocriniennes	Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Agitation	Peu fréquent

	Troubles du comportement, troubles du sommeil, hallucinations	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Tremblement, sensations vertigineuses	Peu fréquent
Affections oculaires	Glaucome, cataracte	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations ; allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme ; modifications de l'ECG, tachycardie, tachyarythmie	Peu fréquent
	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
	Fibrillation auriculaire	Très rare
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices, flush	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Rhinite, toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, hyperhydrose	Peu fréquent
	Urticaire, œdème de Quincke	Rare
Anomalies musculo-squelettiques, affections du tissu conjonctif et des os	Contractures musculaires, myalgies	Peu fréquent
	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Très rare
Investigations	Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle	Rare
	Diminution de la densité osseuse	Très rare

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 béclométazone 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 béclométasone) 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.

4.9. Surdosage

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de Innovair par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone 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 béclométasone 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 béclométasone 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 et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives.

Code ATC : R03 AK07.

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

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

Dipropionate de béclométasone

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

Formotérol

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

Innovair

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

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.

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 retrouvé d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.

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 déglutie. 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.

Excrétion

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

Populations particulières

La pharmacocinétique du dipropionate de beclometasone 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 béclométhasone ni ses métabolites n'ont été retrouvés dans les urines, il n'y a pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

Formotérol

Absorption et distribution

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

Métabolisme

Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Excrétion

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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 récipient 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 récipient pressurisé délivrant 120 doses.
- 1 récipient pressurisé délivrant 180 doses.

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 SA

11 AVENUE DUBONNET
92400 COURBEVOIE
FRANCE

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

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

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter 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.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

Dipropionate de béclométasone, fumarate de formotérol dihydraté.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Dipropionate de béclométasone 100 microgrammes

Fumarate de formotérol dihydraté 6 microgrammes

Pour une dose mesurée

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 86,4 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Flacon de 120 doses ou 180 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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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.

Innovair ne doit pas être utilisé avec une chambre d'inhalation.

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 ne 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.

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 --/--/--

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

Sans objet.

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

Titulaire

CHIESI SA

11 AVENUE DUBONNET
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant

CHIESI SA

11 AVENUE DUBONNET
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

VIA PALERMO 26/A
I-43100 PARME
ITALIE

ou

CHIESI SA

RUE FARADAY
Z.A. DES GAILLETROUS
41260 LA CHAUSSEE SAINT VICTOR

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE 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

Sans objet.

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 THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE 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 100/6microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol dihydraté.

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 86,4 microgrammes de dipropionate de béclométhasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipients : éthanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane (HFA 134-a).

Voie inhalée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.

Maintenir le flacon pressurisé vertical pendant l'inhalation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Flacon de 120 doses ou 180 doses.

6. AUTRES

Médicament soumis à prescription médicale.

Pour adulte.

Avant la délivrance au patient :

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

Pour les patients :

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 ne 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.

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

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

Innovair ne doit pas être utilisé avec une chambre d'inhalation.

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.

Réservé à l'adulte

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et dans quel 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. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres 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 buccale à l'aide d'un embout 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, le plus souvent simplement désignés par le terme «corticoïdes». Les corticoïdes exercent un effet anti-inflammatoire qui réduit l'inflammation et l'irritation des parois des voies aériennes dans les poumons. Les corticoïdes sont utilisés chez les asthmatiques pour aider à traiter les symptômes et éviter leur survenue.

Le fumarate de formotérol dihydraté appartient à un groupe de médicaments appelés «bronchodilatateurs de longue durée d'action». Les bronchodilatateurs provoquent un relâchement des muscles des voies respiratoires et donc, un élargissement de leur calibre, ce qui facilite l'inspiration et l'expiration de l'air.

L'association de ces deux principes actifs facilite la respiration en soulageant les symptômes tels qu'essoufflement, sifflement respiratoire et toux chez les asthmatiques et aide également à éviter la survenue de ces symptômes.

Innovair est destiné au traitement régulier de l'asthme 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.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

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

N'utilisez PAS ce médicament pour traiter la survenue aiguë des symptômes d'asthme tels qu'un essoufflement, un sifflement respiratoire et une toux ou en cas d'aggravation de l'asthme ou de crise aiguë d'asthme. Il ne vous servirait à rien et ne soulagerait pas immédiatement vos symptômes. Quand surviennent les symptômes aigus d'asthme, vous devez utiliser un autre médicament de secours en inhalateur qui exerce un effet bronchodilatateur rapide, et que vous devez avoir sur vous en permanence. (Le médicament de secours contient un bronchodilatateur à effet rapide pour agir immédiatement sur les symptômes aigus d'asthme).

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.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et consultez toujours votre médecin 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.

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 corticoïde.

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.

Interactions avec d'autres médicaments

Utilisation d'autres médicaments

Avant de commencer le traitement, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez ou avez récemment utilisé tout autre médicament, y compris autres inhalateurs et médicaments vendus sans ordonnance.

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 en même temps que d'autres médicaments

Certains médicaments destinés au traitement des anomalies du rythme cardiaque (quinidine, disopyramide, procainamide), 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 amitryptiline 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.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Innovair 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 ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Innovair doit uniquement être utilisé en inhalation.

Utilisez toujours Innovair en respectant précisément les instructions de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin effectuera régulièrement un bilan pour vérifier que votre traitement avec Innovair correspond à la dose optimale. Il vous prescrira la dose minimale qui contrôle efficacement vos symptômes. Vous ne devez pas modifier la dose sans prendre avis auprès de votre médecin.

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.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

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

Patients exposés à des risques :

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 béclométhasone qui peut être inférieure à celle d'autres inhalateurs de dipropionate de béclométhasone. Si vous utilisiez précédemment un inhalateur différent contenant du dipropionate de béclométhasone, votre médecin vous indiquera précisément la dose de Innovair que vous devez employer pour traiter votre asthme.

N'oubliez pas que vous devez toujours avoir sur vous votre inhalateur de secours à effet rapide pour traiter l'aggravation des symptômes d'asthme ou une crise d'asthme brutale.

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.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

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 béclométhasone 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.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

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 doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.**

Risque de syndrome de sevrage

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.

Si vos troubles respiratoires s'aggravent après l'inhalation de Innovair :

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 consultez rapidement votre médecin. Il évaluera la sévérité de vos symptômes et si nécessaire changera votre traitement en vous prescrivant un médicament différent. Eventuellement, il vous dira de ne plus utiliser Innovair à l'avenir.

Vous devez toujours avoir sur vous le médicament en inhalateur bronchodilatateur à effet rapide qui est destiné à traiter les symptômes aigus au moment où ils apparaissent.

L'essoufflement et les sifflements respiratoires survenant immédiatement après l'utilisation de l'inhalateur sont dus à un rétrécissement aigu des voies respiratoires dans les poumons. Ce phénomène est appelé «bronchospasme paradoxal». Voir aussi rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?.

Si votre asthme s'aggrave :

Si vos symptômes s'aggravent ou deviennent difficiles à maîtriser (par exemple si vous êtes obligé(e) de recourir plus souvent que d'habitude à votre inhalateur de secours (qui vous a été prescrit avec Innovair pour traiter les symptômes aigus d'asthme) ou si votre inhalateur de secours ne suffit pas 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 :

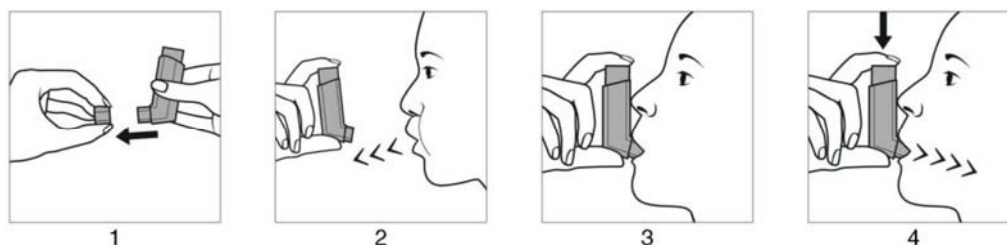
Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois ou si vous ne l'avez pas employé pendant plus de 14 jours, vous devez le faire fonctionner une fois dans le vide pour vérifier son bon fonctionnement. L'administration du produit devra dans la mesure du possible être réalisée lorsque vous êtes en position assise bien 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 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.

Après l'emploi, fermez l'inhalateur en remettant le capuchon protecteur.

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.



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.

Il n'existe pas d'informations concernant l'emploi de Innovair avec une chambre d'inhalation. La dose indiquée dans cette notice vaut pour l'inhalation de Innovair avec un inhalateur standard.

Il ne faut PAS utiliser Innovair avec une chambre d'inhalation. Si vous avez besoin d'employer une chambre d'inhalation, votre médecin vous conseillera d'arrêter le traitement par Innovair et vous prescrira un autre médicament pour le traitement de votre asthme.

Nettoyage

Retirez le capuchon de l'embout buccal et essuyez régulièrement (une fois par semaine) l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un chiffon sec. N'utilisez jamais d'eau ou autres liquides pour nettoyer l'embout buccal.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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

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

Maux de tête, enrrouement, mal de gorge.

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 (de la bouche et de la gorge), 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.

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.

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, éruption urticarienne ou urticaire.

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

Irrégularité des battements cardiaques, essoufflement, aggravation de l'asthme, troubles du comportement, troubles du sommeil et hallucinations, 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.

Des 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 sont possibles.

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 de 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. Il évaluera votre asthme et au besoin il instaurera un autre traitement. Il vous dira peut-être de ne plus utiliser Innovair par la suite.

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus et qu'ils vous gênent, sont sévères ou durent plusieurs jours, ou si vous éprouvez un malaise ou constatez un phénomène anormal ou un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans cette notice, ou si vous avez un souci quelconque ou si vous avez du mal à comprendre quelque chose, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?

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

Date de péremption

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.

Conditions de conservation

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.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé ?

Les substances actives sont :

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

Pour une dose mesurée

La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 86,4 microgrammes de dipropionate de béclométasone 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).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé 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 une cartouche délivrant 120 ou 180 bouffées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

CHIESI SA
11 AVENUE DUBONNET
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant

CHIESI SA

11 AVENUE DUBONNET
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

VIA PALERMO 26/A
I-43100 PARME
ITALIE

ou

CHIESI SA

RUE FARADAY
Z.A. 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 :

[à compléter par le titulaire]

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

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

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.