

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
14 mai 2014

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

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

**FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol
Code ATC (année)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Modification de la posologie permettant une prise « à la demande » en plus du traitement continu.
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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 des 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 des 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

02 CONTEXTE

Dans le dernier rectificatif de l'AMM de INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg par dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé en date du 4 octobre 2013, les rubriques "Indications thérapeutiques", "Posologie", "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques" ont été modifiées pour introduire la possibilité d'utiliser ces spécialités en traitement "à la demande" en plus du traitement continu de fond.

L'ensemble des modifications figurent en annexe dans le tableau comparatif du RCP actuel (rectificatif du 4 octobre 2013) et de la précédente version.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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 des 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 des 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. »

Suppression de :

« Note : INNOVAIR/FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë »

04 POSOLOGIE

« Voie inhalée.

INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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 béclométhasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométhasone administrée par INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL, 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 thérapeutiques d'administration**

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

B. INNOVAIR/FORMODUAL 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.

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/FORMODUAL en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL 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/FORMODUAL. 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/FORMODUAL 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/FORMODUAL 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/FORMODUAL 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/FORMODUAL, 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/FORMODUAL en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2¹). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade. Il associe un traitement de fond au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

Asthme persistant léger :

- Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

¹ Du RCP

- Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes d'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

Asthme persistant modéré :

- Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire,
- ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

Asthme persistant sévère :

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

L'omalizumab (anti-IgE) est une alternative à la corticothérapie orale, en traitement additionnel, lorsque l'asthme persistant sévère est d'origine allergique et qu'il est mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments comparables à INNOVAIR/FORMODUAL sont les autres associations fixes corticoïdes / bêta-2 agoniste de longue durée d'action ayant les mêmes indications en traitement de fond de l'asthme persistant et ayant une modalité d'emploi en traitement de secours à la demande sont :

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose, poudre pour inhalation (SMR important)
Laboratoire Astra Zeneca

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose sont les comparateurs cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude d'efficacité de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association

béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes (étude CT07 – MART-2).

07.1 Efficacité

CT07 – Etude MART-2	
Objectif principal de l'étude	Comparer l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes chez des adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés.
Méthode	Phase III b, randomisée, double aveugle, 2 bras parallèles
Critères d'inclusion	Adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés (selon GINA 2007) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ VEMS ≥ 60 %, depuis plus de 6 mois, test de réversibilité positif (Δ VEMS ≥ 12% et ≥ 200 ml), ▪ ≥ 1 exacerbation sévère au cours de la dernière année (sauf le dernier mois), traité par corticoïde inhalé ± bêta-2 agoniste longue durée d'action.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BÉCLO/FORMO fond et secours : association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé (1 inhalation 2x/jour) + 6 inhalations maximum supplémentaires en cas de symptômes (n = 857) ▪ BÉCLO/FORMO fond + salbutamol : association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé (1 inhalation 2x/jour) + 6 inhalations maximum supplémentaires de salbutamol 100 µg en cas de symptômes (n = 857)
Déroulement de l'étude	Durée : 48 semaines de traitement
Critère de jugement principal	Délai de survenue de la première exacerbation sévère ² (courbe de Kaplan-Meier)
Parmi les critères de jugement secondaires	Nombre d'exacerbations sévères Nombre d'hospitalisation/recours aux soins d'urgence attribuables à l'asthme Nombre de recours aux corticoïdes systémiques Score de symptômes Score de contrôle de l'asthme (ACQ-7 ³) Nombre d'inhalations de traitement de secours
Analyse statistique	Modèle de courbe de Kaplan-Meier et comparaison entre les groupes au moyen d'un test de log-rank. Modèle des risques proportionnels de Cox, prenant compte le pays et le traitement comme facteurs, pour décrire plus en détail d'éventuelles différences entre les traitements.

Résultats :

Un total de 1714 patients a été randomisés (857 patients dans chaque groupe). La population ITT a comporté 852 patients dans le groupe BÉCLO/FORMO fond et secours et 849 patients dans le groupe BECLO/FORMO fond + salbutamol.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les deux groupes.

² Exacerbation sévère définie 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.

³ ACQ-7 : score moyen de 7 items cotés de 0 (contrôlé) à 6 (non contrôlé)

Les patients inclus avaient en moyenne 48 ans, un asthme depuis 9 ans étaient majoritairement non-fumeurs (87 %), avaient une dose journalière moyenne de corticoïde inhalé de 1133,5 µg, utilisaient un bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans 81 % des cas.

A l'inclusion, les caractéristiques spirométriques étaient les suivantes :

	BECLO/FORMO fond + secours (n=852)	BÉCLO/FORMO fond + Salbutamol (n=849)
VEMS (L)	2,21 ± 0,67	2,27 ± 0,65
VEMS en pourcentage de la valeur prédite (%)	74,0 ± 11,4	74,7 ± 11,7
CVF (L)	3,22 ± 0,96	3,26 ± 0,95
DEP matin (L/mn)	365,1 ± 115,0	364,4 ± 113,8
DEP soir (L/min)	372,9 ± 114,7	373,1 ± 112,7

Le nombre moyen d'inhalations de traitement de secours était de 0,98 ± 1,39 /jour dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours et de 0,97 ± 1,44/jour dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol.

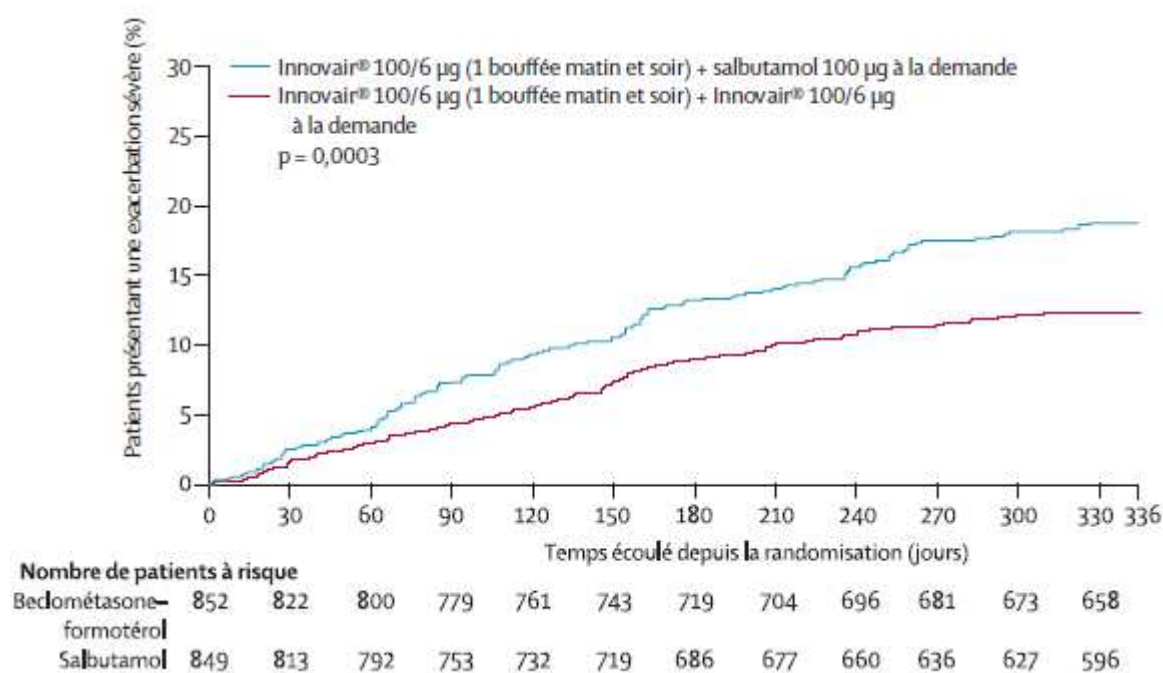
Critère de jugement principal :

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'exacerbation sévère ou étant sortis de l'étude avant l'apparition d'une exacerbation sévère a été de 88,4 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours et de 82,1 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol.

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier (voir figure 1) a montré un délai de survenue de la première exacerbation sévère significativement plus long dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours que dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol ($p < 0,001$).

L'analyse selon le modèle des risques proportionnels Cox a montré que le risque de survenue d'une exacerbation sévère était plus faible avec BÉCLO/FORMO fond + secours qu'avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol : HR = 0,636, IC_{95%} = [0,494 ; 0,820], $p < 0,001$.

Figure 1 : Représentation de Kaplan-Meier du délai de survenue de la première exacerbation sévère



Critères de jugements secondaires :

Une différence significative en faveur du groupe BÉCLO/FORMO fond + secours par rapport au groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol en termes de :

- fréquence des exacerbations sévères : 14,76 versus 22,39 exacerbations sévères pour 100 patients/an, RR = 0,659, IC_{95%} = [0,546 ; 0,796], p < 0,001 ;
- hospitalisation/recours aux soins d'urgence attribuables à l'asthme : RR = 0,674, IC_{95%} = [0,544 ; 0,836], p < 0,001 ;
- recours aux corticoïdes par voie systémique : RR : 0,654, IC_{95%} = [0,538 ; 0,794], p < 0,001.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le score de symptômes, le score de contrôle de l'asthme (ACQ-7) et le nombre d'inhalations de traitement de secours.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données issues de l'étude CT07

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BÉCLO/FORMO fond + secours et BÉCLO/FORMO fond + salbutamol (44,4 % versus 44,5 %, p = 0,961).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : asthme (12,1 % avec BÉCLO/FORMO fond + secours versus 18,5 % avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol), la rhinopharyngite (8,7 % versus 8,4 %) et la dyspnée (2,9 % versus 3,6 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable lié au traitement a été faible dans les deux groupes (4,4 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours versus 2,2 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol). Les plus fréquents ont été : dysphonie (1,3 % avec BÉCLO/FORMO fond + secours versus 0,5 % avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol), irritation de la gorge (0,7 % versus 0,4 %).

Seul un événement indésirable grave (angine de poitrine) chez un patient du groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol a été considéré comme lié au traitement.

Le pourcentage de patients ayant pris plus de 6 inhalations de traitement de secours par jour pendant deux jours consécutifs au cours de la période de traitement a été de 6,9 % avec l'association béclométasone/formotérol (pour un taux moyen de 35,22 épisodes pour 100 patients/an) et de 8,2 % avec le salbutamol (pour un taux moyen de 43,83 pour 100 patients/an).

7.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables pouvant être observés avec INNOVAIR/FORMODUAL sont ceux rencontrés sous dipropionate de béclométasone et sous formotérol. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas d'effets indésirables spécifiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) avec l'association fixe de béclométasone et de formotérol sont : pharyngite, céphalées et dysphonie.

Aucune mention particulière n'a été ajoutée dans le cadre d'une utilisation en traitement de fond et de secours.

Il est rappelé que INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyrotoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;

- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

Lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

07.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée en double aveugle a comparé pendant 8 semaines l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes chez des adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés.

Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (critère de jugement principal), analysé à partir d'une courbe de Kaplan-Meier a été significativement plus long dans le groupe utilisant l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours comparé au salbutamol ($p < 0,001$) et le risque de survenue d'une exacerbation sévère a été plus faible avec l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours qu'avec le salbutamol : 0,636, IC_{95%} = [0,494 ; 0,820], $p < 0,001$.

Cette différence significative en faveur de l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours a aussi été observée sur la fréquence des exacerbations sévères, la fréquence des hospitalisations/recours aux soins d'urgence liés à l'asthme et le recours aux corticoïdes par voie systémique.

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le score de symptômes, le score de contrôle de l'asthme (ACQ-7) et le nombre d'inhalations de traitement de secours.

Il n'a pas été mis en évidence de signal de tolérance particulier dans le cadre d'une utilisation de l'association béclométasone/formotérol en traitement de fond et de secours. Les effets indésirables les plus fréquents sont : pharyngite, dysphonie et céphalées.

Cependant, il est rappelé que lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

Par ailleurs, l'association béclométasone/formotérol doit être administrée avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyroétoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;
- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

INNOVAIR/FORMODUAL est un médicament de deuxième intention dans le traitement de fond continu de l'asthme persistant :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des 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.

Il peut être aussi utilisé en traitement de secours pour soulager les symptômes en complément du traitement de fond par INNOVAIR/FORMODUAL (sans dépasser 8 inhalations par jour au total).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement continu de fond ou d'un traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il s'agit d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité devra être instauré :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des 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.

► Il existe des alternatives.

► Intérêt de santé publique :

La spécialité INNOVAIR/FORMODUAL, utilisée en traitement continu de fond ou en traitement de secours pour soulager les symptômes en cas de besoin en complément du traitement continu de fond, n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de l'asthme persistant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose est important dans les indications de l'AMM en traitement continu de fond ou en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans les indications :

« 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 des 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 des 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. »

et aux posologies de l'AMM en traitement continu de fond et en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg par dose utilisé en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré à sévère, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.

09.3 Population cible

Les patients susceptibles de prendre INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose en traitement continu de fond et de secours sont ceux, âgés de 18 ans et plus, atteints d'asthme persistant modéré à sévère ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés ou ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

L'utilisation de cette nouvelle modalité de traitement n'a pas de conséquence sur la population cible de INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Dernières modifications du RCP en date du 4 octobre 2013

Ancien libellé	Rectificatif d'AMM du 04 octobre 2013
<p>4.1 Indications Thérapeutiques:</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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». <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><i>Note : INNOVAIR/FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë</i></p>	<p>4.1 Indications Thérapeutiques:</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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». <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>4.2 Posologie et mode d'administration:</p> <p>- Voie inhalée.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>Le dipropionate de béclométasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL 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 béclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation «extrafine» contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée INNOVAIR/FORMODUAL devrait être inférieure celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration:</p> <p>Voie inhalée.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>Le dipropionate de béclométasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL 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 béclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation «extrafine» contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée INNOVAIR/FORMODUAL devrait être inférieure celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une</p>

<p>formulation de béclométhasone non-extrafine à un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p><u>Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:</u></p> <p>Une à deux inhalations deux fois par jour.</p> <p>La dose journalière maximale est de 4 inhalations</p>	<p>formulation de béclométhasone non-extrafine à un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p><u>Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration</u></p> <p><u>A .INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme</u></p> <p><u>B. INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.</u></p> <p><u>A. Traitement continu de fond</u></p> <p><u>Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours.</u></p> <p><u>Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:</u></p> <p><u>Une à deux inhalations deux fois par jour.</u></p> <p><u>La dose journalière maximale est de 4 inhalations</u></p> <p><u>B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme</u></p> <p>Les patients prennent quotidiennement INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL à leur disposition en traitement de secours.</p> <p>L'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de INNOVAIR/FORMODUAL pour soulager leurs symptômes d'asthme.</p>
---	---

	<p>Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :</p> <p>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).</p> <p>En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de .INNOVAIR/FORMODUAL. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée</p> <p>La dose maximale journalière est de huit inhalations.</p> <p>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.</p>
<p>4.4 Mise en garde spécial et précautions d'emploi</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>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.</p> <p>La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.</p> <p>Une hypokaliémie pouvant 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</p>	<p>4.4 Mise en garde spécial et précautions d'emploi</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>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.</p> <p>La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.</p> <p>Une hypokaliémie pouvant 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</p>

<p>importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.</p> <p>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.</p> <p>En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de INNOVAIR/FORMODUAL devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.</p> <p>Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR/FORMODUAL doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.</p> <p>Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL.</p> <p>Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR/FORMODUAL, 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.</p> <p>Le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL. 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/FORMODUAL, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.</p> <p>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/FORMODUAL et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.</p>	<p>importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.</p> <p>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.</p> <p>En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de INNOVAIR/FORMODUAL devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.</p> <p>Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR/FORMODUAL doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.</p> <p>Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL.</p> <p>Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR/FORMODUAL, 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.</p> <p>Le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL. 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/FORMODUAL, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.</p> <p>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/FORMODUAL et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.</p>
--	--

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/FORMODUAL 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 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.

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/FORMODUAL 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/FORMODUAL uniquement en traitement de fond).

Il convient de rappeler aux patients de prendre INNOVAIR/FORMODUAL quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise de INNOVAIR/FORMODUAL « 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

<p>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.</p> <p>Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR/FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.</p> <p>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.</p> <p>La quantité d'éthanol contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL est d'environ 7 mg par bouffée; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.</p> <p>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.</p> <p>Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR/FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.</p> <p>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.</p> <p>La quantité d'éthanol contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL est d'environ 7 mg par bouffée; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p><u>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</u></p> <p><u>Formotérol</u></p>	<p><u>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</u></p> <p><u>Formotérol</u></p>

<p>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.</p> <p><u>INNOVAIR/FORMODUAL</u></p> <p>Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.</p> <p>Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR/FORMODUAL sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométhasone utilisé seul.</p>	<p>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.</p> <p><u>Efficacité clinique de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond</u></p> <p>Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.</p> <p>Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR/FORMODUAL sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométhasone utilisé seul.</p> <p><u>Efficacité clinique de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme</u></p> <p><i>Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL 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 d'INNOVAIR/FORMODUAL 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/FORMODUAL 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/FORMODUAL 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.</i></p> <p><i>*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</i></p>
---	---

	<p><i>Dans une autre étude clinique, une dose unique de INNOVAIR/FORMODUAL 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 µg/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.</i></p>
<p><u>Conditions de prescription et de délivrance</u></p> <p>Liste I</p>	<p><u>Conditions de prescription et de délivrance</u></p> <p>Liste I</p>