

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : 1.1. Dénomination commerciale, dosage et forme pharmaceutique : INSPIRYA® 250 µg/50 µg, poudre pour inhalation en gélule. **1.2. Dénomination commune internationale (DCI) :** Fluticasone propionate / Salmétérol. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 2.1 Description générale :** Boîte de 60 gélules en blisters (Alu/Alu), avec un dispositif d'inhalation en plastique. **2.2 Formule unitaire : Pour une gélule : INSPIRYA®** 250 µg/50 µg : Fluticasone propionate 250 µg. Salmétérol 50 µg (Sous forme de Salmétérol xinafoate). **Excipients à effet notable :** Chaque dose délivrée contient du lactose (monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre pour inhalation en gélules. Avec un dispositif d'inhalation RESPIHALER®. **4. DONNEES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques : Asthme. INSPIRYA®** est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : • Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2 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 β2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. **4.2. Posologie et mode d'administration. Posologie :** - Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, INSPIRYA® doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.-Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de INSPIRYA® est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. -Le dosage de INSPIRYA® qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement. **Asthme. Adultes et adolescents de 12 ans et plus :** - Une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de INSPIRYA® à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par β2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de INSPIRYA® sera alors en fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, INSPIRYA® sera administré le soir ; si elle est diurne, INSPIRYA® sera administré le matin.INSPIRYA® peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est d'une inhalation de 50 µg de salmétérol et 100 µg de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Fluticasone/ Salmétérol utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. INSPIRYA® n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 100 µg/50 µg de INSPIRYA® ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Fluticasone propionate / Salmétérol chez les enfants de moins de 4 ans. **Populations à risque :** Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Fluticasone propionate / Salmétérol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Voie d'administration :** - Les gélules doivent être administrées uniquement par voie inhalée. Ne pas avaler la gélule.- INSPIRYA® doit être utilisé exclusivement avec le dispositif d'inhalation RESPIHALER® fourni dans son emballage.- Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel devra éduquer le patient au bon usage du dispositif. - Le dispositif RESPIHALER® est exclusivement conçu pour INSPIRYA® et vous ne devez pas l'utiliser pour prendre un autre médicament.

Mode d'administration : Le dispositif d'inhalation RESPIHALER®



Utilisation du RESPIHALER® : 1- Préparation du dispositif : Retirez le capuchon en le tirant vers le haut • **2** Tenez la base du RESPIHALER® par une main puis ouvrez l'embout buccal, dans le sens de la flèche marquée dessus. • **3** Prenez une gélule de TROPIRUS® 18µg du flacon juste avant l'utilisation. Placez la gélule horizontalement dans la cavité du RESPIHALER®. • **4** Fermez l'embout buccal en le tournant dans le sens contraire de la flèche marquée dessus, jusqu'à l'obtention d'un "clic". **2- Inhalation de la dose :** • **5** Tenez le RESPIHALER® verticalement et appuyez fermement et simultanément sur les boutons perforateurs, une fois uniquement, afin de percer la gélule. Relâchez les boutons perforateurs avant inhalation. • **6** Expirez à fond sans dispositif. Important : Ne jamais souffler sur l'embout buccal exposé. Approchez de la bouche le RESPIHALER® et placez les lèvres fermement autour de l'embout buccal. Ne pas appuyer sur les boutons perforateurs. Maintenez la tête droite et inhalez lentement et en profondeur par la



bouche (non pas par le nez) jusqu'à remplir les poumons, pour que vous puissiez entendre ou sentir la gélule vibrer. Retenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela vous accommode, tout en retirant l'appareil de votre bouche. Expirez lentement et continuez de respirer normalement. Ouvrez l'embout buccal. Vérifiez visuellement que la gélule est vide. Dans ce cas, éliminez la gélule vide. Si ce n'est pas le cas, répétez la procédure à partir de l'étape n° 4 ce qui videra totalement la gélule de son contenu. Ensuite, rincez votre bouche avec de l'eau et crachez-la et/ou brossez-vous les dents. Cela peut éviter l'apparition d'une candidose ou d'une raucité dans la voix. **3- Nettoyage du dispositif :** Après chaque utilisation, essuyez l'embout buccal avec un tissu sec ou un papier sec. Ne pas utiliser d'eau pour nettoyer le dispositif. Fermer l'embout buccal et remettre le couvercle du dispositif.

4.3. Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Détérioration de la maladie INSPIRYA® n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme. Le traitement par INSPIRYA® ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par INSPIRYA®. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par INSPIRYA®, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin. Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs

à action rapide et de courte durée (dit « médicaments de secours ») ou une diminution de la réponse à ceux-ci est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin. Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de INSPIRYA® doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de INSPIRYA® doit être utilisée (voir rubrique 4.2). Le traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué chez les patients souffrant d'exacerbations de leur BPCO ; par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par INSPIRYA®. Chez les patients asthmatiques, le traitement par INSPIRYA® ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical. Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, INSPIRYA® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongiques et virales ou d'autres infections des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être instauré rapidement si nécessaire. **Effets cardiovasculaires** : Rarement, l'association Fluticasone propionate / Salmétérol peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. INSPIRYA® doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie. **Hyperglycémie** : Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques. **Bronchospasme paradoxal** : Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de INSPIRYA®, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif. Les effets indésirables pharmacologiques des traitements β_2 agoniste, tels que tremblements, palpitations et maux de tête ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier. **Excipients** : INSPIRYA® contient du lactose monohydraté. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose. L'excipient lactose contient des petites quantités de protéines de lait qui peuvent causer des réactions allergiques. **Effets systémiques de la corticothérapie** : La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (voir la sous-rubrique Population pédiatrique ci-dessous pour plus d'informations sur les effets systémiques des corticoïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). **En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.** L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 μ g. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire. L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution et leur fonction cortico-surrénalienne régulièrement surveillée. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis. Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de la façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5). **Pneumonie chez les patients atteints de BPCO** : Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. **Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4** : L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple : prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (voir rubrique 4.5). 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. **Troubles visuels** : Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Population pédiatrique** : Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 μ g par jour) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction

surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il convient alors d'adresser l'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. La corticothérapie inhalée devra être réduite à la plus faible dose assurant un contrôle efficace de l'asthme. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Les β -bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les β -bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par agoniste β_2 . Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme aigu sévère en raison du risque d'aggravation de cette hypokaliémie par l'administration d'un traitement concomitant à base de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques. L'administration concomitante d'autres β -adrénergiques peut potentialiser les effets β_2 -mimétiques. **•Propionate de fluticasone** : Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible. Néanmoins, une étude d'interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome CYP3A4) à la dose de 100 mg deux fois par jour augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas de donnée documentant l'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie. Une étude de faible effectivité menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole, inhibiteur un peu moins puissant du cytochrome P450 3A4 augmentait de 150 % l'exposition systémique d'une dose de propionate de fluticasone par voie inhalée. La réduction du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée après l'administration de propionate de fluticasone seul. Une augmentation de l'exposition systémique et du risque d'effets indésirables systémiques est attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex : itraconazole et médicaments contenant du cobicistat) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A (ex : érythromycine). L'administration concomitante doit être évitée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. Dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. **•Salmétérol** : **Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4** : L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 μ g par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (Concentration maximale (C_{max}) augmentée d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe (ASC) augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (voir rubrique 4.4). Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demi-vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées. Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par salmétérol sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la téli-thromycine, le ritonavir). **Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4** : L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 μ g par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, des concentrations plasmatiques du salmétérol (C_{max} augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'administration concomitante avec l'érythromycine. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** : **Fertilité** : Il n'existe pas de donnée chez l'Homme. Cependant, les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet du salmétérol ou du propionate de fluticasone sur la fécondité. **Grossesse** : Une quantité importante de données obtenues chez la femme enceinte (plus de 1000 cas de grossesses documentées) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœto-néonale en relation avec l'association Fluticasone propionate / Salmétérol. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des β_2 mimétiques et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3). L'utilisation de INSPIRYA® au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme. **Allaitement** : Le passage dans le lait maternel du salmétérol et du propionate de fluticasone et de leurs métabolites n'est pas connu. Des études ont mis en évidence que le salmétérol et le propionate de fluticasone, et leurs métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par INSPIRYA® sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : INSPIRYA® n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables** : INSPIRYA® contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation. Les effets secondaires associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été définies sur la base des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence
Infections et Infestations Candidose buccale et pharyngée Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) Bronchite Candidose œsophagienne	Fréquent Fréquent ^{1,2,5} Fréquent ^{1,3} Rare	Troubles du système immunitaire Réactions d'hypersensibilité à type de : - Réactions cutanées d'hypersensibilité - Angioedème (principalement œdème facial et oropharyngé) - Symptômes respiratoires (dyspnée) - Symptômes respiratoires (bronchospasme) - Réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	Peu fréquent Rare Peu fréquent Rare Rare	Troubles endocriniens Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse.	Rare ⁴	Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent ³ Peu fréquent ⁴
Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence
Troubles psychiatriques Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Troubles du système nerveux Maux de tête Tremblements Troubles oculaires Cataracte Glaucome Vision floue	Très fréquent ¹ Peu fréquent Peu fréquent Rare ⁴ Fréquence indéterminée ⁴	Troubles cardiaques Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Rhino-pharyngite Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent ^{2,3} Fréquent Fréquent Fréquent ^{1,3} Rare ⁴
Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	Classes de système d'organe / Effets indésirables	Fréquence	¹ Rapportés fréquemment dans les groupes placebo. ² Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo. ³ Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude dans la BPCO. ⁴ Voir rubrique 4.4. 5. Voir rubrique 5.1.			
Troubles cutanés et sous cutanés Contusions	fréquent ^{1,3}	Troubles musculo-squelettiques et systémiques Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgies Myalgies	Fréquent Fréquent ^{1,3} Fréquent Fréquent				
Description de certains effets indésirables Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques β2 mimétiques du salmétérol, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement. Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un							

essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de INSPIRYA®, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif. Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée, et rarement œsophagienne, peuvent survenir chez certains patients. Les candidoses buccales et pharyngées peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage des dents après utilisation de INSPIRYA®. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par INSPIRYA® (voir rubrique 4.2). **Population pédiatrique:** Les effets systémiques tels que Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne et ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, sont possibles (voir rubrique 4.4). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement, incluant hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance via le site cnpmp.org.dz, tél 020396618, ou via l'adresse mail de BIOGENAL PHARMA dédiée à ce fait : vigilance@biogenalpharma.dz. **4.9. Surdosage :** Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec Fluticasone propionate / Salmétérol. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs. Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, une augmentation de la pression artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par INSPIRYA® doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux β2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium et la kaliémie devra être surveillée. **Surdosage aigu :** l'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique. Surdosage chronique en propionate de fluticasone inhalé : La fonction surrénalienne doit être surveillée et un traitement à base de corticoïde systémique peut alors être nécessaire. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée. Se reporter à la rubrique 4.4, Risque d'inhibition surrénalienne. En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par INSPIRYA® doit être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Adrénériques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK06. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques:** INSPIRYA® contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui ont des modes d'action différents. Les mécanismes d'action respectifs de ces 2 principes actifs sont présentés ci-après. **Salmétérol :** Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs β2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur. Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les β2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles. **Propionate de fluticasone :** Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale. **Efficacité clinique et tolérance : Etudes cliniques conduites avec Fluticasone propionate/ Salmétérol dans l'asthme :** Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL) réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de Fluticasone / Salmétérol à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La posologie du traitement était augmentée toutes les 12

semaines jusqu'à ce que le contrôle total** ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par Fluticasone / Salmétérol que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes. Un bon contrôle* de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Fluticasone / Salmétérol que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude atteignent leur première semaine de bon contrôle* a été de 16 jours pour les sujets traités par Fluticasone / Salmétérol et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (Fluticasone / Salmétérol) et de 23 jours (CSI). Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants : Les résultats de cette étude suggèrent que Fluticasone / Salmétérol 100/50 µg/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme (voir rubrique 4.2). Une étude en double aveugle, randomisée en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de Fluticasone / Salmétérol pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Fluticasone / Salmétérol (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité β2 mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [<1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [<1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêta-mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Fluticasone / Salmétérol chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours). **Asthme: Essai multicentrique dans l'asthme**

Pourcentage de patients atteignant le Bon Contrôle (BC)* et le Contrôle Total** (CT) de l'asthme sur 12 mois					Pourcentage de patients atteignant le Bon Contrôle (BC)* et le Contrôle Total** (CT) de l'asthme sur 12 mois				
Traitement avant inclusion dans l'étude	FP4/Salmétérol		FP4		Traitement avant inclusion dans l'étude	FP4/Salmétérol		FP4	
	BC	CT	BC			BC	CT	BC	
Aucun CSI1 (β2 CDA2 seul)	78%	50%	70%	40%	CSI à dose moyenne (>500 à 1000 µg de BDP3 ou équivalent par jour)	62%	29%	47%	16%
CSI à faible dose (≤500 µg de BDP3 ou équivalent par jour)	78%	50%	70%	40%	Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)	71%	41%	59%	28%

¹ CSI : corticostéroïdes par voie inhalée. ² β2 CDA : Bêta-2 agoniste de courte durée d'action. ³ BDP : Dipropionate de béclométhasone.

⁴ FP : Propionate de fluticasone. * Bon contrôle de l'asthme : 2 jours par semaine maximum avec un score des symptômes supérieur à 1 (un score des symptômes de 1 est défini comme « présence de symptômes pendant une courte période pendant la journée»), utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action : 2 jours maximum par semaine et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin ≥ 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement. ** Contrôle total de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

avec le salmétérol (« Salmétérol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART ») L'étude SMART (Salmétérol Multi-center Asthma Research Trial) était une étude de 28 semaines réalisée aux Etats-Unis chez des patients adultes et adolescents afin d'évaluer la sécurité du salmétérol comparé au placebo ajouté au traitement habituel. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée pour le critère principal d'évaluation, critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, l'étude a montré une augmentation significative du nombre de décès liés à l'asthme chez les patients recevant du salmétérol (13 décès chez les 13 176 patients traités par salmétérol comparé à 3 décès chez les 13 179 patients recevant le placebo). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'impact des corticostéroïdes inhalés administrés en parallèle ; à l'inclusion, l'utilisation de CSI n'a été rapportée que chez 47 % des patients. **Sécurité et efficacité de l'association propionate de fluticasone/salmétérol versus propionate de fluticasone en monothérapie dans l'asthme** Deux études multi-centriques de 26 semaines ont été réalisées afin de comparer la sécurité et l'efficacité de l'association propionate de fluticasone/salmétérol versus propionate de fluticasone en monothérapie : une chez des patients adultes et adolescents (étude AUSTRI) et l'autre chez des patients pédiatriques âgés de 4 à 11 ans (étude VESTRI). Pour les deux études, les patients inclus présentaient un asthme persistant modéré à sévère, associé à des antécédents d'hospitalisations liées à l'asthme ou à des épisodes d'exacerbation au cours de l'année précédente. Le critère principal d'évaluation de chaque étude consistait à déterminer si l'ajout de LABA au traitement par CSI (propionate de fluticasone/salmétérol) était non-inférieur au CSI administré seul en termes de risque d'événements indésirables graves liés à l'asthme (hospitalisation due à l'asthme, intubation endotrachéale et décès). L'objectif secondaire de ces études consistait à évaluer si l'association CSI/LABA (propionate de fluticasone/salmétérol) était supérieure au traitement par CSI seuls (propionate de fluticasone) en termes d'exacerbation sévère de l'asthme (définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours ou bien une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgences pour un asthme qui requière l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique). Un total de respectivement 11 679 et 6 208 patients ont été randomisés afin de recevoir le traitement défini dans le cadre des études AUSTRI et VESTRI. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation, une non-infériorité a été démontrée dans les deux études (voir tableau ci-dessous). **Effets indésirables graves liés à l'asthme rapportés dans les études de 26 semaines AUSTRI et VESTRI**
5.2. Propriétés pharmacocinétiques : La pharmacocinétique de chaque constituant peut être considérée séparément. Salmétérol : Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol, après administration par voie inhalée car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 picogrammes/mL), et difficilement mesurables. **Propionate de fluticasone** : La biodisponibilité absolue après administration d'une dose unique de propionate de fluticasone inhalé chez les volontaires sains varie approximativement de 5 à 11 % de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO. L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement. Le reste de la dose peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1%. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 mL/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 litres) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 91%. Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également retrouvés dans les selles. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5% de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les selles sous forme de métabolites et sous forme inchangée. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal, ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées. Les études menées

	AUSTRI		VESTRI			AUSTRI		VESTRI			AUSTRI		VESTRI	
	PF-Salmétérol (n= 5 834)	PF en monothérapie (n= 5 845)	PF-Salmétérol (n= 3 107)	PF en monothérapie (n= 3 101)		PF-Salmétérol (n= 5 834)	PF en monothérapie (n= 5 845)	PF-Salmétérol (n= 3 107)	PF en monothérapie (n= 3 101)		PF-Salmétérol (n= 5 834)	PF en monothérapie (n= 5 845)	PF-Salmétérol (n= 3 107)	PF en monothérapie (n= 3 101)
Critère d'évaluation composite (Hospitalisation liée à l'asthme, intubation endotrachéale ou décès)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)	Décès	0	0	0	0	Nombre de sujets présentant une exacerbation de leur asthme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
PF-Salmétérol-PF/PF Hazard ratio (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b		Hospitalisation liée à l'asthme	34	33	27	21	PF-Salmétérol/PF Hazard ratio (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729 ; 1,012)	
					Intubation endotrachéale	0	2	0	0					

^a L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC 95% du risque relatif inférieure à 2,0 a permis de conclure à une non-infériorité. ^b L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC 95% du risque relatif inférieure à 2,675 a permis de conclure à une non-infériorité. Pour le critère d'évaluation secondaire, une réduction du délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec l'association PF-salmétérol par rapport au PF seul a été observée dans les deux études, cependant cette réduction n'a été statistiquement significative que dans l'étude AUSTRI.

chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses. Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital. Ni le xinafoate de salmétérol ni le propionate de fluticasone n'ont montré d'effet potentiel en termes de toxicité génétique. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients :** Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait). **6.2. Incompatibilités:** Sans objet. **6.3. Durée de conservation:** 2 ans. Le dispositif d'inhalation peut être utilisé 45 jours après la première utilisation. **6.4. Précautions particulières de conservation:** À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Boite de 60 gélules en blisters (Alu/Alu), avec un dispositif d'inhalation en plastique (RESPIHALER®). **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation:** Pour des informations détaillées, consulter la rubrique 4.2. **7. Conditions de délivrance :** Uniquement sur ordonnance (Liste I). **8. Informations administratives : 8.1 Nom et adresse du détenteur de la décision d'enregistrement :** BIOGENAL PHARMA SPA ILOT 07 GROUPE 350 SECTION 08 BABA ALI BIRTOUTA ALGER. ALGERIE. **8.2. Nom et adresse de l'exploitant de la décision d'enregistrement :** Non applicable. **8.3 Nom et adresse des différents intervenants dans la fabrication du produit fini, le site de production des : produits intermédiaires / Vrac/ conditionnements (primaire et secondaire), libération des lots, le cas échant :** BIOGENAL PHARMA SPA ILOT 07 GROUPE 350 SECTION 08 BABA ALI BIRTOUTA ALGER. ALGERIE. **8.4 NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :** INSPIRYA® 250µg/50µg : 25/20F105/648. **8.5 Date de mise à jour du texte :** 01/2026. **9. Pour les médicaments radio pharmaceutiques, détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements :** Non applicable. **10. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament :** Votre médecin ou votre pharmacien devront vous montrer comment utiliser votre dispositif d'inhalation. Respectez les recommandations d'utilisation du dispositif d'inhalation RESPIHALER® (voir rubrique 4.2). **11. Pour les médicaments radio pharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluât ou le médicament radio pharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues :** Non applicable.