

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ENERZAIR^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules d'indacatérol (sous forme d'acétate), de glycopyrronium (sous forme de bromure) et de furoate de mométasone en poudre pour inhalation

150 mcg/50 mcg/160 mcg

Les gélules ENERZAIR BREEZHALER ne doivent être administrées qu'avec l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER fourni dans l'emballage

Association de bronchodilatateurs (bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA] et antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA]) et de corticostéroïde pour inhalation (CSI), pour inhalation orale

Novartis Pharma Canada inc.

700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation initiale :

2 juillet 2020

Date de révision :

25 novembre 2021

Version Novartis :

14 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 247486

ENERZAIR et BREEZHALER sont des marques déposées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'homologation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 5 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 4.5 Dose omise | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE..... | 6 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 14 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 14 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 14 |
| 7.1.3 Enfants | 15 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 15 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 15 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques | 15 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... | 16 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 16 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 17 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 17 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament..... | 18 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 19 |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale | 19 |
| 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 19 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 10.1 | Mode d'action | 19 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 21 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 21 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 26 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 26 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | | 27 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 27 |
| 14 | ETUDES CLINIQUES | 28 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 28 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 30 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 30 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE | 33 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | | 34 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol-glycopyrronium-furoate de mométasone) est indiqué dans le traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte, quand l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement d'entretien associant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI) pris en dose intermédiaire ou élevée, après la survenue d'au moins une crise d'asthme au cours des 12 mois précédents.

ENERZAIR BREEZHALER **n'est pas** indiqué dans le soulagement du bronchospasme aigu (voir Généralités).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez ce type de patient.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir 10.3 Pharmacocinétique).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ENERZAIR BREEZHALER est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou constituant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il faut dire au patient de prendre ENERZAIR BREEZHALER régulièrement, même s'il n'a pas de symptôme d'asthme.

Le médecin ne doit prescrire ENERZAIR BREEZHALER qu'aux patients chez qui l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement de longue durée associant un BALA et un CSI pris en dose intermédiaire ou élevée et qui ont fait au moins une crise d'asthme au cours des 12 mois précédents.

À l'instar d'autres agents pris par inhalation qui contiennent des bêta₂-agonistes, ENERZAIR BREEZHALER ne doit pas être administré plus souvent qu'à la fréquence recommandée, en dose plus élevée que la dose recommandée ou en association avec d'autres médicaments contenant des BALA, en raison du risque de surdosage. Si le patient inhalait régulièrement (c.-à-d. 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée avant de commencer à prendre ENERZAIR BREEZHALER, il faut lui dire de cesser de prendre ce médicament régulièrement pour le prendre uniquement s'il a des symptômes

respiratoires aigus pendant l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER.

Il faut absolument dire au patient qu'ENERZAIR BREEZHALER **ne doit pas** servir à traiter les symptômes aigus de l'asthme. Pour soulager les symptômes aigus tels que l'essoufflement, on doit prescrire au patient un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide et de courte durée (comme le salbutamol) en lui conseillant de garder ce médicament à portée de la main en tout temps.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Voici la posologie recommandée chez le patient âgé d'au moins 18 ans :

- Inhalation une fois par jour du contenu d'une gélule ENERZAIR BREEZHALER dosée à 150/50/160 mcg, chez le patient dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré l'emploi associé d'un BALA et d'un CSI pris en dose intermédiaire ou élevée.

La dose maximale recommandée d'ENERZAIR BREEZHALER est de 150/50/160 mcg une fois par jour.

Dose dans les populations particulières

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale exigeant la dialyse, ENERZAIR BREEZHALER ne doit être prescrit que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque éventuel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10.3 Pharmacocinétique). Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique grave. Compte tenu des données sur le comportement pharmacocinétique des constituants individuels d'ENERZAIR BREEZHALER, aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, ENERZAIR BREEZHALER ne doit être prescrit au patient atteint d'insuffisance hépatique grave que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque éventuel (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.4 Administration

ENERZAIR BREEZHALER ne s'administre que par inhalation. Les gélules ENERZAIR BREEZHALER ne doivent pas être avalées.

On doit montrer au patient comment utiliser l'inhalateur correctement. Il faut demander au patient dont la respiration ne s'améliore pas s'il avale le médicament au lieu de l'inhaler.

Le contenu des gélules ne doit être administré qu'au moyen de l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER remis avec ce médicament à chaque renouvellement d'ordonnance.

ENERZAIR BREEZHALER doit être administré à la même heure chaque jour. ENERZAIR BREEZHALER peut

être administré à n'importe quel moment de la journée.

Il faut laisser les gélules dans leur plaquette alvéolée, à l'abri de l'humidité et de la lumière, jusqu'au moment même de leur utilisation (voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT et 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Après l'inhalation du produit, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau sans avaler celle-ci.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie d'inhaler une dose, il doit la prendre dès que possible. Il faut dire au patient de ne pas inhaler plus d'une dose par jour.

5 SURDOSAGE

On a acquis peu d'expérience du surdosage d'ENERZAIR BREEZHALER au cours des études cliniques. En cas de surdosage présumé, il convient d'assurer les soins de soutien généraux et de traiter les symptômes.

Les manifestations probables du surdosage seront liées à l'activité pharmacologique de chacun des ingrédients du produit (p. ex., tachycardie, tremblements, palpitations cardiaques, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmie ventriculaire, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression intraoculaire [causant douleur ou rougeur de l'œil et troubles de la vue], constipation, difficulté à uriner et suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien). On peut envisager d'administrer un bêtabloquant cardiosélectif pour contrer les effets du bêta₂-agoniste, mais seulement sous surveillance médicale et avec une extrême prudence, en raison du risque de bronchospasme que l'emploi des bêtabloquants comporte. Les cas graves commandent l'hospitalisation du patient.

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Inhalation orale | Gélules de poudre pour inhalation, contenant 150 mcg d'indacatérol (sous forme d'acétate), 50 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) et 80 ou 160 mcg de furoate de mométasone | carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium |

Chaque gélule ENERZAIR BREEZHALER dosée à 150/50/160 mcg contient 173 mcg d'acétate d'indacatérol équivalant à 150 mcg d'indacatérol, 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium et 160 mcg de furoate de mométasone,

La dose d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 114 mcg d'indacatérol, à 46 mcg de glycopyrronium et à 136 mcg de furoate de

mométasone.

Conditionnement :

- Boîte de 30 gélules ENERZAIR BREEZHALER (3 plaquettes alvéolées de 10 gélules) et un inhalateur ENERZAIR BREEZHALER.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Événements graves liés à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès

L'emploi de BALA seuls (sans CSI) chez le patient asthmatique s'accompagne d'une augmentation du risque de décès lié à l'asthme (voir la rubrique Essai SMART [*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*]). De plus, les données provenant d'essais cliniques comparatifs incitent à croire que l'emploi de BALA seuls chez l'enfant et l'adolescent fait augmenter le risque d'hospitalisation pour cause d'asthme. Ces observations sont considérées comme des effets propres aux agents de la classe des BALA employés seuls.

D'après les données issues d'essais cliniques à forte participation, le risque d'événement grave lié à l'asthme (hospitalisation, intubation, décès) n'est pas significativement plus grand pendant l'emploi d'associations BALA-CSI à dose fixe que celui d'un CSI seul (voir la rubrique Événements graves liés à l'asthme pendant l'emploi de produits associant des CSI et des BALA).

Événements graves liés à l'asthme pendant l'emploi de produits associant des CSI et des BALA

Afin d'évaluer le risque d'événement grave lié à l'asthme pendant l'emploi d'associations BALA-CSI à dose fixe, on a mené 4 essais cliniques de 26 semaines avec répartition aléatoire à double insu visant à comparer l'innocuité d'associations BALA-CSI à dose fixe et de CSI pris seuls chez des sujets atteints d'asthme. Des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus ont participé à 3 de ces essais dont le premier visait à comparer l'association budésonide-formotérol au budésonide seul, le deuxième, l'association propionate de fluticasone-salmétérol au propionate de fluticasone seul, et le troisième, l'association furoate de mométasone-formotérol au furoate de mométasone seul. Le quatrième essai réunissait des enfants ayant entre 4 et 11 ans et visait à comparer l'association propionate de fluticasone-salmétérol au propionate de fluticasone seul. Aucune étude d'innocuité n'a porté sur ENERZAIR BREEZHALER. Ces 4 essais avaient les événements graves liés à l'asthme (hospitalisation, intubation, décès) pour paramètre d'innocuité principal. Un seul comité indépendant, travaillant à l'insu, était chargé de confirmer le lien entre les événements et l'asthme.

La conception des 3 essais menés chez des adultes et des adolescents visait à dégager une augmentation par un facteur de 2,0 du rapport de risque (risque relatif) entre l'association CSI/BALA et le CSI, et celle de l'essai mené chez des enfants, une augmentation par un facteur de 2,7 de ce rapport de risque. L'objectif prédéfini a été atteint pendant chacun de ces essais, puisque les associations CSI/BALA se sont toutes révélées non inférieures aux CSI seuls. À la méta-analyse des résultats des 3 essais menés chez les adultes et les adolescents, le risque d'événement grave lié à l'asthme ne s'est pas révélé significativement plus élevé pendant l'emploi des associations CSI/BALA à dose fixe que celui des CSI seuls (Tableau 2). Ces essais n'étaient pas conçus pour permettre de dégager l'absence d'écart de risque d'événement grave lié à l'asthme entre les associations CSI/BALA et les CSI.

Tableau 2. Méta-analyse des événements graves liés à l’asthme chez des sujets asthmatiques âgés de 12 ans ou plus

| | CSI/BALA (n = 17 537) ^a | CSI (n = 17 552) ^a | Rapport des risques instantanés entre CSI/BALA et CSI (IC à 95 %) ^b |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|---|
| Événement grave lié à l’asthme ^c | 116 | 105 | 1,10 (0,85 à 1,44) |
| Décès | 2 | 0 | |
| Intubation (endotrachéale) | 1 | 2 | |
| Hospitalisation (séjour ≥ 24 h) | 115 | 105 | |

CSI : corticostéroïde pour inhalation; BALA : bêta₂-agoniste à action de courte durée.

^a Sujets ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l’étude à l’issue de la répartition aléatoire. Traitement prévu aux fins de l’analyse.

^b Évalué à partir d’un modèle des hasards proportionnels de Cox quant au temps écoulé avant la survenue du premier événement, le risque initial étant stratifié par chacun des 3 essais.

^c Nombre de sujets chez qui un tel événement est survenu au cours des 6 mois suivant la première inhalation ou des 7 jours suivant la dernière inhalation du médicament à l’étude, selon la plus tardive de ces 2 dates. Plus d’un événement pouvait survenir chez un même patient, mais seul le premier était comptabilisé en vue de l’analyse. Un seul comité indépendant, travaillant à l’insu, était chargé de confirmer le lien entre les événements et l’asthme.

L’essai mené chez des enfants a réuni 6208 sujets ayant entre 4 et 11 ans qui ont reçu une association CSI/BALA (propionate de fluticasone-salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI seul (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation) suivant une répartition aléatoire. Un événement grave lié à l’asthme est survenu chez 27 des 3107 enfants (0,9 %) recevant l’association CSI/BALA et 21 des 3101 enfants (0,7 %) recevant le CSI. Aucun décès et aucune intubation liés à l’asthme n’ont été observés. Le risque d’événement grave lié à l’asthme ne s’est pas révélé beaucoup plus grand pendant l’emploi de l’association CSI/BALA que celui du CSI seul, compte tenu du seuil de risque prédéfini (facteur de 2,7), et le rapport des risques instantanés relatif au temps écoulé avant la survenue du premier événement grave a été évalué à 1,29 (IC à 95 % de 0,73 à 2,27). ENERZAIR BREEZHALER n’est pas indiqué chez l’enfant âgé de moins de 12 ans.

Essai SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Au cours d’un essai de 28 semaines mené aux États-Unis et visant à comparer l’innocuité du salmétérol et d’un placebo, chacun de ces agents étant ajouté au traitement usuel de l’asthme, le nombre de décès liés à l’asthme a été plus élevé chez les sujets recevant le salmétérol (13/13 176) que chez les sujets témoins (3/13 179) (risque relatif de 4,37; IC à 95 % de 1,25 à 15,34). La corticothérapie de fond n’était pas exigée pendant l’essai SMART. La hausse du risque de mortalité liée à l’asthme est considérée comme un effet propre aux agents de la classe des BALA administrés seuls.

Pas indiqué dans le soulagement des symptômes aigus

ENERZAIR BREEZHALER ne doit pas servir à traiter les symptômes aigus de l’asthme, non plus que les épisodes de bronchospasme aigus. Pour soulager les symptômes aigus tels que l’essoufflement, on doit prescrire au patient un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide et de courte durée (comme le salbutamol) en lui conseillant de garder ce médicament à portée de la main en tout temps. Si le patient inhalait régulièrement (c.-à-d. 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée avant de commencer à prendre ENERZAIR BREEZHALER, il faut lui dire de cesser de prendre ce médicament régulièrement pour le prendre uniquement s’il a des symptômes respiratoires aigus pendant l’emploi d’ENERZAIR BREEZHALER.

Aggravation de l’asthme

ENERZAIR BREEZHALER ne doit pas être prescrit en présence d’aggravation aiguë de l’asthme, qui peut menacer la vie. L’inhalation d’ENERZAIR BREEZHALER est contre-indiquée dans cette situation.

L'asthme peut s'aggraver subitement en quelques heures ou plus progressivement sur plusieurs jours, voire plus longtemps. Si le patient utilise de plus en plus de bronchodilatateur à courte durée d'action pour soulager ses symptômes, c'est qu'il perd la maîtrise de l'asthme. Dans ces circonstances, il faut immédiatement réévaluer l'état du patient et le schéma thérapeutique. Il est contre-indiqué d'administrer ENERZAIR BREEZHALER en dose supérieure à la dose quotidienne recommandée dans cette situation.

L'arrêt du traitement par ENERZAIR BREEZHALER doit être supervisé par un médecin, sinon les symptômes risquent de réapparaître.

Des événements indésirables liés à l'asthme et des crises d'asthme peuvent survenir pendant l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER. Il faut dire au patient de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes d'asthme persistent ou s'aggravent après la mise en route du traitement par ENERZAIR BREEZHALER.

Usage abusif et emploi avec d'autres BALA

ENERZAIR BREEZHALER ne doit pas être administré plus souvent qu'à la fréquence recommandée, en dose plus élevée que la dose recommandée ou en association avec d'autres médicaments contenant des BALA, en raison du risque de surdosage. Des effets cardiovasculaires cliniquement graves et des décès ont été liés à l'usage abusif d'agents sympathomimétiques administrés par inhalation. Le patient qui inhale ENERZAIR BREEZHALER ne doit prendre aucun autre médicament contenant des BALA (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, vilantérol, olodatérol) pour quelque raison que ce soit.

Effets anticholinergiques

Comme tout autre médicament anticholinergique, ENERZAIR BREEZHALER doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

ENERZAIR BREEZHALER doit être administré avec prudence au patient atteint de glaucome à angle fermé. Il faut dire au patient d'éviter tout contact entre la poudre et ses yeux, en lui expliquant qu'un tel contact peut précipiter ou aggraver un glaucome à angle fermé. Le médecin prescripteur et ses patients doivent surveiller l'apparition de symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex., douleur ou malaise oculaire, vision trouble, perception de halos ou de formes colorées en association avec une rougeur des yeux due à la congestion de la conjonctive et à l'œdème cornéen). Il faut dire au patient de consulter un médecin immédiatement s'il remarque la présence de n'importe lequel de ces symptômes. L'instillation de gouttes miotiques seules n'est pas considérée comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire

ENERZAIR BREEZHALER doit être administré avec prudence au patient atteint de rétention urinaire. Le médecin prescripteur et ses patients doivent surveiller l'apparition de manifestations d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col vésical (p. ex., difficulté à uriner, miction douloureuse). Il faut dire au patient de consulter un médecin immédiatement s'il remarque la présence de n'importe lequel de ces symptômes.

Cardiovasculaire

Comme tout médicament contenant des bêta₂-agonistes, ENERZAIR BREEZHALER peut avoir des effets cliniquement importants sur la fonction cardiovasculaire de certains patients, qui peuvent se manifester par une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle, ou encore par des arythmies

cardiaques telles que la tachycardie supraventriculaire et les extrasystoles. Ces manifestations peuvent imposer l'abandon du traitement.

Des effets cardiovasculaires cliniquement graves et des décès ont été liés à l'usage abusif d'agents sympathomimétiques pris par inhalation. On a également rapporté des effets cardiovasculaires tels que la tachycardie, les arythmies et les palpitations cardiaques, l'ischémie du myocarde, l'angine, l'hypertension ou l'hypotension pendant l'emploi de bêta-agonistes. Comme tout autre produit contenant des sympathomimétiques, ENERZAIR BREEZHALER doit être employé avec prudence chez le patient atteint de trouble cardiovasculaire (maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, arythmie cardiaque, hypertension).

Des altérations de l'électrocardiogramme (ECG) ont été rapportées pendant l'emploi de bêta₂-agonistes, comme l'aplatissement de l'onde T, l'allongement de l'intervalle QT et le sous-décalage du segment ST, mais la portée clinique de ces observations est inconnue.

Par conséquent, les BALA et les associations contenant des BALA doivent être employés avec prudence en présence d'allongement avéré ou présumé de l'intervalle QT ou chez le patient qui prend des médicaments connus pour allonger cet intervalle (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Oreilles/nez/gorge

Des infections locales de la bouche et du pharynx causées par *Candida albicans* ont été liées à l'emploi de glucocorticoïdes pris par inhalation.

Il faut recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau (sans avaler celle-ci) après avoir inhalé ENERZAIR BREEZHALER afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Endocrinien/métabolisme

Les CSI peuvent avoir des effets généraux, surtout s'ils sont prescrits en forte dose sur une longue période. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de survenir durant le traitement par inhalation que pendant la corticothérapie orale, et ils peuvent varier entre patients et entre préparations de corticostéroïde. Parmi les effets généraux possibles figurent le syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), le retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, la baisse de la densité minérale osseuse, les cataractes, le glaucome et la chorioretinopathie séreuse centrale.

ENERZAIR BREEZHALER doit être administré avec prudence au patient atteint de tuberculose pulmonaire ou d'infection chronique ou non traitée.

Hypercorticisme et suppression de la fonction surrénalienne

Après son inhalation, le furoate de mométasone passe dans la circulation sanguine et peut exercer un effet général (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

L'administration d'ENERZAIR BREEZHALER en dose supérieure à la dose recommandée ou avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut entraîner le dérèglement de l'axe HHS (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les effets généraux des corticostéroïdes comme l'hypercorticisme et la suppression de la fonction surrénalienne (y compris la crise aiguë d'insuffisance surrénale) peuvent se manifester chez un petit nombre de patients sensibles à ces agents. Comme l'absorption générale de corticostéroïdes inhalés est possible, il convient de surveiller étroitement l'apparition d'effets généraux des corticostéroïdes chez tout patient qui prend ENERZAIR BREEZHALER. Il faut être particulièrement attentif aux signes de dysfonctionnement surrénalien après une intervention chirurgicale ou pendant les périodes de stress. En

présence de tels effets, il faut réduire la dose d'ENERZAIR BREEZHALER par paliers, conformément au protocole reconnu d'abandon progressif de la corticothérapie générale, et envisager le recours à d'autres démarches pour soulager les symptômes de l'asthme.

Remplacement d'un stéroïde administré par voie générale par un stéroïde pour inhalation

Le passage d'un corticostéroïde à action générale à un corticostéroïde pour inhalation ayant une moins grande biodisponibilité générale exige une attention particulière, en raison des décès dus à l'insuffisance surrénale survenue chez des patients asthmatiques pendant ou après une telle substitution. Le rétablissement de l'axe HHS peut prendre quelques mois après le sevrage des corticostéroïdes à action générale.

Réduction de la densité minérale osseuse

Des cas de baisse de la densité minérale osseuse ont été rapportés pendant l'administration sur une longue période de produits contenant des CSI. En présence d'importants facteurs de risque de déminéralisation osseuse, comme une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, le tabagisme, un âge avancé, une mauvaise nutrition ou l'usage chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse (p. ex., anticonvulsivants, corticostéroïdes oraux), il faut surveiller la masse osseuse du patient et offrir les soins standard reconnus en cas de déminéralisation.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses de bêta₂-agonistes et de corticostéroïdes peut entraîner une hausse de la glycémie. Au début du traitement par ENERZAIR BREEZHALER, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez le patient atteint de diabète.

Hypokaliémie

Chez certains patients, les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée qui peut avoir des effets néfastes sur la fonction cardiovasculaire. La baisse de la kaliémie est généralement passagère, et il n'y a pas lieu d'administrer un supplément de potassium. En présence d'asthme grave, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie cardiaque.

Pendant les études cliniques portant sur l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER aux doses thérapeutiques recommandées, on n'a pas observé d'hypokaliémie cliniquement notable.

Affections concomitantes

À l'instar de tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, ENERZAIR BREEZHALER doit être employé avec prudence chez le patient atteint de trouble convulsif ou de thyrotoxicose et chez celui qui réagit de façon inhabituellement prononcée aux amines sympathomimétiques.

L'aggravation d'un diabète et d'une acidocétose préexistants a été rapportée après l'administration par voie intraveineuse de salbutamol, un bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée. L'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER n'a pas été étudié chez le patient atteint de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 non maîtrisé.

Hématologique

Affections éosinophiles

Dans de rares cas, des patients prenant des corticostéroïdes par inhalation peuvent être atteints d'affections éosinophiles généralisées, se manifestant dans certains cas par une inflammation des

vaisseaux sanguins compatible avec la granulomatose éosinophile avec polyangéite (anciennement appelée *syndrome de Churg et Strauss*), une affection souvent traitée par corticothérapie générale. Ces événements sont généralement, mais pas toujours, liés à la réduction et/ou à l'abandon de la corticothérapie par voie orale après la mise en route de la corticothérapie par inhalation. Le médecin doit surveiller l'apparition d'une éosinophilie, d'une éruption liée à l'angéite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et/ou d'une neuropathie chez ces patients. Aucun lien de cause à effet entre la corticothérapie par inhalation et ces affections sous-jacentes n'a été établi.

Hépatique/biliaire/pancréatique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique grave. Compte tenu des données sur le comportement pharmacocinétique des constituants individuels d'ENERZAIR BREEZHALER, aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, ENERZAIR BREEZHALER ne doit être prescrit au patient atteint d'insuffisance hépatique grave que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque éventuel (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après l'administration d'ENERZAIR BREEZHALER. En présence de signes évocateurs d'une réaction allergique, plus particulièrement d'œdème de Quincke (difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage), d'urticaire ou d'éruption cutanée, il faut immédiatement abandonner ENERZAIR BREEZHALER et entreprendre un traitement de rechange (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Infections

La corticothérapie peut masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent survenir pendant ce traitement. Une plus grande vulnérabilité aux infections a été observée pendant la corticothérapie; elle peut exiger la mise en route d'un traitement approprié ou la suspension du traitement par le furoate de mométasone jusqu'à ce que l'infection ait été éradiquée. Les patients qui prennent des médicaments qui suppriment la fonction immunitaire sont plus vulnérables aux infections que les sujets en bonne santé. Par exemple, l'évolution de la varicelle et de la rougeole peut être plus grave, voire fatale, chez l'enfant ou l'adulte qui prend des corticostéroïdes. Le patient qui n'a jamais eu ces maladies ou qui n'a pas été immunisé contre celles-ci doit prendre des précautions particulières afin d'éviter de s'exposer aux virus de la varicelle et de la rougeole. On ignore quel effet peuvent avoir la dose de corticostéroïdes, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie sur le risque de contracter une infection disséminée. La contribution de la maladie sous-jacente et/ou des antécédents de corticothérapie à ce risque est également inconnue. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer une immunoglobuline contre le virus varicelle-zona à des fins prophylactiques. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire peut être indiquée. Si la varicelle se déclare, il faut envisager un traitement antiviral.

La prudence s'impose s'il faut prescrire des CSI à un patient atteint de tuberculose évolutive ou quiescente, d'infection des voies respiratoires, d'infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire généralisée, ou encore d'herpès oculaire.

Surveillance et tests de laboratoire

Des cas d'hypokaliémie pouvant être marquée et rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie cardiaque ont été observés pendant l'emploi d'autres bêta-agonistes. Il est donc recommandé de doser périodiquement le potassium sérique chez le patient prédisposé à l'hypokaliémie.

En raison des effets hyperglycémisants d'autres bêta-agonistes, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez le patient atteint de diabète.

En présence de facteurs de risque pertinents, la surveillance des effets d'ENERZAIR BREEZHALER sur la santé osseuse et oculaire (cataracte, glaucome et chorioretinopathie séreuse centrale) doit également être envisagée pendant le traitement d'entretien.

En présence d'insuffisance hépatique grave, il faut surveiller les effets des corticostéroïdes, à cause du risque d'augmentation de l'exposition générale au furoate de mométasone administré par inhalation.

Ophthalmologique

L'inhalation de corticostéroïdes en vue de traiter l'asthme peut exacerber le glaucome. Chez le patient atteint de glaucome avéré qui a besoin d'un traitement de longue durée par un CSI, il est sage de mesurer la pression intraoculaire avant la mise en route du traitement et périodiquement par la suite. En l'absence de glaucome établi, on doit mesurer la pression intraoculaire à intervalles appropriés s'il existe un risque d'hypertension intraoculaire (p. ex., chez le sujet âgé).

Chez le patient âgé qui prend des corticostéroïdes par inhalation, la prévalence de la cataracte sous-capsulaire postérieure et nucléaire est probablement faible, mais elle augmente avec la dose quotidienne cumulée à vie. La présence simultanée d'autres facteurs comme le tabagisme, l'exposition au rayonnement ultraviolet B ou le diabète peut faire augmenter le risque de cataracte. Il se peut que l'enfant soit moins vulnérable à cet effet.

On a rapporté des troubles visuels pendant l'emploi de corticostéroïdes par voie générale et topique (incluant les voies intranasale et intraoculaire et l'inhalation). En présence de symptômes comme une vision embrouillée ou d'autres troubles visuels, il faut envisager d'orienter le patient vers un ophtalmologiste pour que ce dernier en dépiste les causes possibles, qui peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des affections rares comme la chorioretinopathie séreuse centrale, dont la survenue a été observée après l'emploi de corticostéroïdes par voie générale et topique.

Rénal

Insuffisance rénale grave

En présence d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou de néphropathie terminale exigeant la dialyse, ENERZAIR BREEZHALER ne doit être prescrit que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque éventuel (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans une telle situation.

Aggravation de la rétention urinaire (voir Effets anticholinergiques).

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres agents administrés par inhalation, ENERZAIR BREEZHALER peut déclencher un bronchospasme paradoxal pouvant menacer la vie du patient. En présence de bronchospasme paradoxal, il faut immédiatement abandonner ENERZAIR BREEZHALER et entreprendre un traitement de

rechange.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On manque de données sur l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER ou de ses ingrédients individuels (indacatérol, glycopyrronium et furoate de mométasone) chez la femme enceinte pour se prononcer sur le risque qui pourrait être lié à l'emploi de ce médicament pendant la grossesse.

Administrés par voie sous-cutanée ou par inhalation, l'indacatérol et le glycopyrronium se sont révélés non tératogènes chez le rat et le lapin (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Durant les études de reproduction sur animaux, les malformations fœtales ont été plus fréquentes, tandis que la survie et la croissance des fœtus ont été moins bonnes, chez les petits de souris, de rates et de lapines gravides exposées au furoate de mométasone.

ENERZAIR BREEZHALER ne doit être administré à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés chez la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Risque lié à l'asthme pour la mère et/ou le fœtus

Chez les femmes dont l'asthme est mal ou modérément maîtrisé, on observe un plus grand risque de survenue de plusieurs événements périnataux défavorables, comme la prééclampsie chez la mère et, chez le nouveau-né, la prématurité, le faible poids de naissance et le retard de croissance compte tenu de l'âge gestationnel. Il faut assurer une étroite surveillance de l'asthme chez la femme enceinte, pour modifier le traitement au besoin afin d'optimiser la maîtrise de la maladie.

Travail et accouchement

Aucune étude clinique bien conçue n'a porté sur les effets d'ENERZAIR BREEZHALER pendant le travail et l'accouchement.

Information sur l'indacatérol : À l'instar d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, l'indacatérol peut inhiber le travail en raison de son effet relaxant sur le muscle lisse de l'utérus. ENERZAIR BREEZHALER ne doit donc être employé pendant le travail que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque possible.

Information sur le glycopyrronium : Chez la femme enceinte qui doit subir une césarienne, la concentration du sang en glycopyrronium dans la veine ombilicale (0,28 ng/mL [0,25]) et l'artère ombilicale (0,18 ng/mL [0,11]) est faible (sans portée clinique), 86 minutes après l'injection intramusculaire d'une dose unique de 0,006 mg/kg de bromure de glycopyrronium.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'indacatérol, le glycopyrronium ou le furoate de mométasone passent dans le lait maternel, ou s'ils ont des effets chez le nourrisson ou sur la lactation. D'autres CSI semblables au furoate de mométasone passent dans le lait maternel. On a décelé de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone dans le lait de rate. Après l'administration par voie intraveineuse, la concentration du glycopyrronium est jusqu'à 10 fois plus élevée dans le lait de rates que dans leur sang.

Il convient de peser les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson, la nécessité clinique d'ENERZAIR BREEZHALER chez la mère ainsi que tout effet indésirable qu'ENERZAIR BREEZHALER ou l'état de santé sous-jacent de la mère pourrait causer chez le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'efficacité et l'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Compte tenu des données existantes, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir 10.3 Pharmacocinétique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'emploi de BALA seuls (sans CSI) s'accompagne d'une augmentation du risque d'événement grave lié à l'asthme (décès, hospitalisation et intubation) (voir Généralités).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III (B2302) réunissant 616 adultes atteints d'asthme et comportant l'administration d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 fois par jour, pendant une période atteignant 52 semaines.

Les effets indésirables survenus durant l'étude B2302 d'une durée de 52 semaines (Tableau 3) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système, appareil et organe. Les céphalées, la toux et la dysphonie ont été les effets indésirables liés le plus souvent à l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER.

Tableau 3. Effets indésirables de fréquence (%) cumulée évaluée à ≥ 1 % à la 52^e semaine de l'étude B2302

| Effet indésirable | ENERZAIR BREEZHALER | | | Indacatérol/furoate de mométasone | |
|--|--|--|---|-----------------------------------|--|
| | 150/50/160 mcg 1 f.p.j. Dose élevée Fréquence (N = 616) | 150/160 mcg 1 f.p.j. Dose intermédiaire Fréquence (N = 608) | 150/320 mcg 1 f.p.j. Dose élevée Fréquence (N = 613) | | |
| Infections et infestations | | | | | |
| Infection des voies urinaires*1 | 3,57 | 2,23 | 2,57 | | |
| Troubles du système immunitaire | | | | | |
| Hypersensibilité*2 | 1,17 | 0,17 | 0,69 | | |
| Troubles du système nerveux | | | | | |

| Effet indésirable | ENERZAIR BREEZHALER | Indacatérol/furoate de mométasone | |
|---|---------------------|-----------------------------------|------|
| Céphalées* ³ | 4,24 | 5,95 | 4,26 |
| Troubles cardiaques | | | |
| Tachycardie* ⁴ | 1,34 | 0,52 | 1,18 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | |
| Douleur oropharyngée* ⁵ | 3,02 | 1,21 | 2,07 |
| Toux | 4,12 | 2,43 | 1,86 |
| Dysphonie | 3,99 | 1,53 | 1,66 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Gastro-entérite* ⁶ | 3,23 | 1,76 | 2,07 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | |
| Douleur musculosquelettique* ⁷ | 3,05 | 4,69 | 3,93 |
| Spasmes musculaires | 1,69 | 0,33 | 0,69 |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration | | | |
| Pyrexie | 2,90 | 1,79 | 1,86 |

* Regroupement de termes privilégiés

¹ Bactériurie asymptomatique, bactériurie, cystite, urétrite, infection des voies urinaires, infection virale des voies urinaires

² Éruption médicamenteuse, hypersensibilité au médicament, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption prurigineuse, urticaire

³ Céphalées, céphalées de tension

⁴ Tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie

⁵ Odynophagie, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge

⁶ Gastrite chronique, entérite, gastrite, gastroentérite, inflammation gastro-intestinale

⁷ Dorsalgie, douleur musculosquelettique à la poitrine, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables de fréquence (%) cumulée évaluée à < 1 % à la 52^e semaine de l'étude B2302 :
candidose, sécheresse buccale, dysurie, hyperglycémie, prurit, éruption cutanée

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun autre effet indésirable n'a encore été rapporté depuis la mise sur le marché d'ENERZAIR BREEZHALER.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions mettant ENERZAIR BREEZHALER en jeu

Comme aucune étude d'interaction n'a porté expressément sur ENERZAIR BREEZHALER, l'information sur d'éventuelles interactions avec ce médicament découle des données dont on dispose sur les interactions mettant en jeu chacun de ses composants administré seul, de même que des rapports d'études d'interaction portant sur les associations maléate d'indacatérol-glycopyrronium et acétate d'indacatérol-furoate de mométasone.

Produits médicinaux réputés allonger l'intervalle QTc

À l'instar d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, ENERZAIR BREEZHALER doit être administré avec prudence au patient qui reçoit des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des produits médicinaux réputés allonger l'intervalle QT, car il pourrait accentuer les effets de ces agents sur l'intervalle QT. Le risque d'arythmie ventriculaire peut être plus grand pendant l'emploi de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir Cardiovasculaire).

Traitement de l'hypokaliémie

L'administration concomitante de dérivés de la méthylxanthine, de stéroïdes ou de diurétiques autres que des diurétiques d'épargne potassique peut potentialiser l'éventuel effet hypokaliémiant des bêta₂-agonistes (voir Endocrinien/métabolisme).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent atténuer l'effet des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. Par conséquent, il ne faut pas administrer ENERZAIR BREEZHALER avec des bêtabloquants, à moins que l'emploi de tels produits ne soit absolument nécessaire. Le cas échéant, on privilégiera un bêtabloquant cardiosélectif, qu'il faudra néanmoins administrer avec prudence.

Interaction avec les inhibiteurs de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P

L'inhibition de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) est sans effet sur l'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER pris en doses thérapeutiques.

L'inhibition des principales substances assurant l'élimination de l'indacatérol (CYP3A4 et P-gp) ou du furoate de mométasone (CYP3A4) peut jusqu'à doubler l'exposition générale à l'indacatérol ou au furoate de mométasone.

L'importance de l'augmentation de l'exposition à l'indacatérol due à des interactions ne suscite pas d'inquiétude sur le plan de l'innocuité, étant donné l'expérience acquise au cours des études cliniques comportant l'emploi de doses de 600 mcg d'indacatérol pendant jusqu'à 1 an.

Étant donné la très faible concentration plasmatique atteinte après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER en doses thérapeutiques, la survenue d'interactions cliniquement notables avec le furoate de mométasone est peu probable. Toutefois, l'exposition générale au furoate de mométasone peut augmenter si de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, nelfinavir, ritonavir, cobicistat) sont administrés simultanément.

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'administration simultanée de cimétidine – un inhibiteur du transport des cations organiques qui est réputé contribuer à l'excrétion rénale du glycopyrronium – et de glycopyrronium seul s'est traduite par une augmentation de 22 % de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et une baisse de 23 % de la clairance rénale de cet agent. Compte tenu de ces changements, l'administration concomitante de glycopyrronium et de cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques ne devrait pas entraîner d'interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique.

Dans des conditions *in vitro*, le glycopyrronium est un substrat de la protéine d'efflux MATE1 (*multidrug and toxin extrusion*) présente dans les cellules des tubes urinifères. Par conséquent, les inhibiteurs de la protéine MATE1 peuvent faire augmenter le taux plasmatique de glycopyrronium, tandis que le glycopyrronium peut faire augmenter le taux plasmatique des substrats de cette protéine. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée. Le processus métabolique mettant en jeu plusieurs enzymes joue un rôle secondaire dans l'élimination du glycopyrronium (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium se traduise par une modification notable de l'exposition générale à ce médicament.

Autres AMLA et BALA

L'administration simultanée d'ENERZAIR BREEZHALER et d'autres médicaments renfermant des AMLA ou des BALA n'a pas été étudiée et elle est déconseillée en raison du risque de potentialisation des effets indésirables qu'elle comporte (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 5 SURDOSAGE).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Médicament | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|---|
| Bêtabloquants (y compris agents ophtalmiques) | T | Risque d'interaction pharmacodynamique (antagonisme des effets sur les poumons menant à un bronchospasme grave) | Si le traitement par un bêtabloquant est nécessaire, envisager de prescrire un agent cardioselectif, à administrer toutefois avec prudence. |
| Dérivés de la méthylxanthine, corticostéroïdes, diurétiques non hyperkaliémiants | T | Risque d'interaction pharmacodynamique (hausse du risque d'hypokaliémie) | La prudence est recommandée pendant le traitement concomitant |
| Agents qui allongent l'intervalle QTc (incluant IMAO et ATC) | T | Risque d'interaction pharmacodynamique (allongement de l'intervalle QTc et hausse du risque d'arythmie ventriculaire) | La prudence est recommandée pendant le traitement concomitant |
| Autres BALA | T | Risque d'interaction pharmacodynamique (effets pharmacologiques et indésirables additifs) | L'administration simultanée de ces agents est déconseillée |

| | | | |
|--|-------|---|---|
| Autres AMLA | T | Risque d'interaction pharmacodynamique (effets pharmacologiques et indésirables additifs) | L'administration simultanée de ces agents est déconseillée |
| Inhibiteurs de la CYP3A4 et du transporteur d'efflux P-gp | EC, T | Risque d'augmentation de l'exposition générale (pouvant doubler) à l'indacatérol ou au FM en cas d'inhibition des principales substances assurant l'élimination de l'indacatérol (CYP3A4 et P-gp) ou du FM (CYP3A4) | Pas d'inquiétude quant à l'innocuité en cas d'augmentation de l'exposition à l'indacatérol due aux interactions. Interactions cliniquement graves avec le FM inhalé jugées improbables. Possibilité d'augmentation de l'exposition générale au FM en cas d'usage concomitant de puissants inhibiteurs de la CYP3A4. |
| Cimétidine ou autre inhibiteur du transport des cations organiques | EC | Hausse de 22 % de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et baisse de 23 % de la clairance rénale du glycopyrronium. | Compte tenu de ces changements, pas d'interaction cliniquement pertinente prévue en cas d'usage concomitant de cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques. |

Légende : AMLA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action; ATC : antidépresseurs tricycliques; BALA : bêta₂-agonistes à longue durée d'action; EC : essai clinique; FM : furoate de mométasone; IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase; P-gp : glycoprotéine P; T : théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La survenue d'interactions entre ENERZAIR BREEZHALER et les aliments n'a pas été établie. La consommation d'aliments ne devrait avoir aucun effet cliniquement notable sur le traitement par ENERZAIR BREEZHALER.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La survenue d'interactions entre ENERZAIR BREEZHALER et les produits à base d'herbes médicinales n'a pas été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets d'ENERZAIR BREEZHALER sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ENERZAIR BREEZHALER est une préparation associant l'indacatérol, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), le glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (AMLA) et le furoate de mométasone, un corticostéroïde de synthèse pour inhalation (CSI). Après l'inhalation orale d'ENERZAIR BREEZHALER, l'action locale et distincte de l'indacatérol et du glycopyrronium sur les voies respiratoires se traduit par la bronchodilatation, tandis que le furoate de mométasone réduit l'inflammation pulmonaire.

Indacatérol

L'indacatérol est un BALA qui s'administre 1 fois par jour. Les effets pharmacologiques des BALA, y compris de l'indacatérol, découlent au moins en partie de la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique (AMPC). La hausse du taux d'AMPC dans les poumons entraîne le relâchement du muscle lisse bronchique. Les études in vitro ont permis d'établir que l'indacatérol est un faible agoniste partiel des récepteurs bêta₁-adrénergiques et qu'il agit sur les récepteurs bêta₂-adrénergiques avec une puissance plus de 24 fois plus grande que sur les récepteurs bêta₁-adrénergiques; on sait également que son effet agoniste sur les récepteurs bêta₃-adrénergiques est complet et qu'il agit sur les récepteurs bêta₂-adrénergiques avec une puissance 20 fois plus grande que sur les récepteurs bêta₃-adrénergiques.

L'indacatérol pris par inhalation exerce un effet bronchodilatateur local dans les poumons. Chez l'être humain, l'indacatérol est un agoniste quasi complet des récepteurs bêta₂-adrénergiques de puissance nanomolaire. Dans la bronche humaine isolée, il agit rapidement et son action dure longtemps.

Bien que chez l'être humain, les récepteurs bêta₂ soient les principaux récepteurs adrénergiques du muscle lisse bronchique et les récepteurs bêta₁, les principaux récepteurs adrénergiques du cœur, on trouve des récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur; de fait, les récepteurs bêta₂ représentent de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques. Le rôle exact des récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur n'est pas établi, mais il est possible qu'un bêta₂-agoniste, même hautement sélectif, ait des effets sur le cœur, étant donné la présence de ces récepteurs dans cet organe.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) à longue durée d'action administré par inhalation. Le glycopyrronium entraîne la dilatation des voies aériennes en bloquant l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse bronchique. Seuls les trois premiers des cinq sous-types connus de récepteurs muscariniques (numérotés de M1 à M5) jouent un rôle physiologique défini dans le poumon humain. Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques doté d'une forte affinité pour ces trois sous-types de récepteur. Lors d'études de liaison concurrentielle, le glycopyrronium s'est révélé avoir 4 ou 5 fois plus d'affinité pour les récepteurs M1 et M3 humains que pour le récepteur M2 humain. Le glycopyrronium agit rapidement, comme en témoignent les paramètres cinétiques d'association et de dissociation avec les récepteurs, et les observations faites après son inhalation au cours des essais cliniques. Sa longue durée d'action s'explique en partie par sa persistance en concentration soutenue dans les poumons, mise au jour par sa demi-vie d'élimination terminale, qui est plus longue après l'inhalation au moyen de l'inhalateur qu'après l'administration par voie intraveineuse.

Furoate de mométasone

Le furoate de mométasone est un corticostéroïde de synthèse qui a une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des propriétés anti-inflammatoires locales. Les études menées chez des patients asthmatiques ont permis de constater que le rapport entre l'activité pulmonaire et l'activité générale du furoate de mométasone administré par inhalation est favorable. Il est probable que les effets du furoate de mométasone s'expliquent en bonne partie par la capacité d'inhiber la libération de médiateurs de l'inflammation. Dans des conditions in vitro, le furoate de mométasone inhibe la libération des leucotriènes par les leucocytes de patients allergiques. Dans des cultures cellulaires, le furoate de mométasone s'est révélé doté d'un grand pouvoir inhibiteur sur la synthèse et la libération des interleukines 1, 5 et 6 et du facteur de nécrose tumorale alpha. C'est également un puissant inhibiteur de la production des leucotriènes et un inhibiteur extrêmement puissant de la production des cytokines Th2 et des interleukines 4 et 5, dans les lymphocytes T auxiliaires humains.

10.2 Pharmacodynamie

Les principaux effets pharmacodynamiques d'ENERZAIR BREEZHALER en présence de maladie respiratoire obstructive illustrent la complémentarité des modes d'action de chacun des ingrédients actifs de cette association.

La réponse pharmacodynamique à ENERZAIR BREEZHALER se caractérise par un effet rapide qui se manifeste en l'espace de 5 minutes après l'inhalation, pour persister tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures.

On n'a pas observé de diminution des effets bénéfiques d'ENERZAIR BREEZHALER sur la fonction respiratoire au fil du temps.

Effets sur l'intervalle QTc

L'effet d'ENERZAIR BREEZHALER sur l'intervalle QTc n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie.

Le furoate de mométasone n'est pas connu pour allonger l'intervalle QTc. Les effets de l'association indacatérol-glycopyrronium sur l'intervalle QTc ont été étudiés chez des volontaires sains qui avaient inhalé 4 doses de 440/200 mcg à intervalles de 1 heure. Aucun allongement cliniquement notable de l'intervalle QT n'a été observé.

10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques générales des constituants d'ENERZAIR BREEZHALER ont été évaluées chez 36 sujets sains après l'inhalation orale d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 fois par jour, pendant 14 jours (voir le Tableau 5).

Tableau 5. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone à l'état d'équilibre chez des sujets sains^a

| Enerzair Breezhaler à 150/50/160 mcg | C_{max,ée} [pg/mL] | ASC_{0-24,ée} [pg.h/mL] | T_{max,ée} (h) |
|---|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| Indacatérol | 311 (± 72,9) | 1910 (± 377) | 0,25 [0,25 et 0,50] |
| Glycopyrronium | 220 (± 95,5) | 597 (± 148) | 0,0833 [0,0833 et 0,117] |
| Furoate de mométasone | 215 (± 37,0) | 1910 (± 287) | 1,00 [0,25 et 3,00] |

^a Paramètres pharmacocinétiques issus d'une analyse non compartimentale. Données obtenues à l'état d'équilibre le 14^e jour, après l'inhalation 1 fois par jour d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg pendant 14 jours par 36 sujets sains. Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (± écart-type), sauf dans le cas du T_{max}, qui est exprimé par une médiane (extrêmes).

L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée dans le cadre d'études de phase III portant sur l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER chez des patients asthmatiques. Le Tableau 6 expose les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps écoulé (ASC) de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone, à l'état d'équilibre (ée), après l'administration d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg.

Tableau 6. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone à l'état d'équilibre chez des sujets atteints d'asthme^a

| Enerzair Breezhaler à 150/50/160 mcg | C_{max,ée} [pg/mL] | ASC_{0-24,ée} [pg.h/mL] |
|---|---------------------------------------|--|
| Indacatérol | 293 (± 108) | 3014 (± 1395) |
| Glycopyrronium | 131 (± 65,4) | 617 (± 255) |
| Furoate de mométasone | 184 (± 63,0) | 1593 (± 822) |

^a Paramètres pharmacocinétiques issus d'une analyse pharmacocinétiques de population. Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (± écart-type) simulant l'exposition générale à l'état d'équilibre chez un sujet pesant 75 kg, après l'inhalation 1 fois par jour d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg.

Absorption :

Après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER, les C_{max} d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone ont été atteintes dans un délai médian d'environ 15, 5 et 60 minutes, respectivement.

Après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol a été évaluée à environ 45 %, celle du glycopyrronium, à 40 %, et celle du furoate de mométasone, à moins de 10 %.

Indacatérol

La concentration en indacatérol augmente avec l'administration unique quotidienne répétée. L'état d'équilibre est atteint en l'espace de 12 à 14 jours. Le rapport moyen d'accumulation de l'indacatérol pris par inhalation 1 fois par jour – c'est-à-dire le rapport entre les ASC mesurées les 14^e et 1^{er} jours, au cours de l'intervalle posologique de 24 heures (ASC₀₋₂₄) – allait de 2,9 à 3,8 pour les doses comprises entre 75 et 600 mcg. L'exposition générale est tributaire de l'absorption pulmonaire et gastrointestinale; environ 75 % de l'exposition générale sont imputables à l'absorption pulmonaire, les 25 % restants, à l'absorption gastrointestinale.

Glycopyrronium

Après l'inhalation de glycopyrronium, environ 90 % de l'exposition générale est due à l'absorption pulmonaire et les 10 % restants, à l'absorption gastrointestinale. La biodisponibilité absolue du glycopyrronium administré par voie orale est évaluée à environ 5 %.

Furoate de mométasone

La concentration en furoate de mométasone augmente avec l'administration unique quotidienne répétée au moyen de l'inhalateur BREEZHALER. L'état d'équilibre est atteint au bout de 12 jours. Le rapport moyen d'accumulation du furoate de mométasone contenu dans ENERZAIR BREEZHALER et inhalé 1 fois par jour - c'est-à-dire le rapport entre les ASC₀₋₂₄ mesurées les 14^e et 1^{er} jours - allait de 1,28 à 1,40 pour les doses comprises entre 80 et 160 mcg.

Après la prise orale de furoate de mométasone, la biodisponibilité orale absolue de cet agent est très faible (évaluée à < 2 %).

Distribution :

Indacatérol

Après la perfusion (voie intraveineuse) d'indacatérol, le volume de distribution apparent à la phase terminale, de 2361 à 2557 L, témoigne d'une distribution étendue. Quant à la liaison in vitro aux protéines sériques et plasmatiques humaines, elle oscille entre 94,1 et 95,3 %, et entre 95,1 et 96,2 %, respectivement.

Glycopyrronium

Après l'administration de glycopyrronium par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 83 L, et le volume de distribution à la phase terminale, de 376 L. Après l'inhalation de glycopyrronium, le volume de distribution apparent à la phase terminale, de 7310 L, témoigne d'une élimination beaucoup plus lente. Dans des conditions *in vitro*, le glycopyrronium présent en concentrations allant de 1 à 10 ng/mL se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion allant de 38 à 41 %. Il s'agit de concentrations au moins 6 fois plus élevées que le pic plasmatique moyen observé à l'équilibre après l'administration de glycopyrronium suivant le schéma posologique de 50 mcg, 1 fois par jour.

Furoate de mométasone

Après l'injection intraveineuse d'un bolus de furoate de mométasone, le volume de distribution apparent est de 332 L. Dans des conditions *in vitro*, le furoate de mométasone présent en concentration allant de 5 à 500 ng/mL se lie aux protéines dans une forte proportion allant de 98 à 99 %.

Métabolisme :

Indacatérol

Après l'administration d'indacatérol radiomarké par voie orale dans le cadre d'une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) menée chez l'humain, le principal élément détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, qui représentait environ le tiers de l'ASC₀₋₂₄ totale. Le principal métabolite décelé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé constituaient également des métabolites présents en quantité importante. Les autres métabolites mis au jour incluaient un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol ainsi que des produits C-désalkylés et N-désalkylés.

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que l'UGT1A1 est la seule isoforme d'UGT participant à la transformation de l'indacatérol en composé O-glycuroconjugué phénolique. Les métabolites oxydatifs ont été détectés après l'incubation du produit en présence des isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. On a conclu que la CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également permis de constater que l'indacatérol est un substrat de la P-gp ayant une faible affinité pour cette pompe d'efflux.

Dans des conditions *in vitro*, l'isoforme UGT1A1 contribue considérablement à l'élimination de l'indacatérol. Cependant, comme on a pu le constater au cours d'une étude clinique portant sur des sujets ayant des génotypes UGT1A1 différents, le génotype UGT1A1 n'influe pas de manière notable sur l'exposition générale à l'indacatérol.

Glycopyrronium

L'étude *in vitro* du métabolisme du glycopyrronium a permis de constater que l'hydroxylation de cet agent donne lieu à divers métabolites monohydroxylés et bishydroxylés tandis que son hydrolyse directe entraîne la formation d'un dérivé de l'acide carboxylique (M9).

Les expériences *in vitro* ont permis de constater que plusieurs isoenzymes CYP contribuent à la biotransformation oxydative du glycopyrronium. Il est probable que des composés de la famille des cholinestérases catalysent l'hydrolyse menant à la formation du dérivé M9.

Après l'inhalation, l'exposition générale au dérivé M9 est en moyenne du même ordre de grandeur que l'exposition à la molécule mère. Étant donné que l'on n'a pas observé de métabolisme pulmonaire pendant les études *in vitro* et que le dérivé M9 est présent en faible quantité dans la circulation (environ 4 % de la C_{max} et de l'ASC de la molécule mère) après l'administration intraveineuse, on présume que ce dérivé se forme à partir de la fraction avalée de la dose de bromure de glycopyrronium inhalée par voie

orale, par l'intermédiaire d'une hydrolyse présystémique et/ou d'un métabolisme de premier passage. Après l'inhalation comme l'administration par voie intraveineuse, seule une quantité infime de dérivé M9 est récupérée dans les urines (c.-à-d. $\leq 0,5$ % de la dose administrée). Des glycuconjugés et/ou des conjugués sulfatés du glycopyrronium représentant environ 3 % de la dose sont récupérés dans les urines humaines après l'inhalation répétée.

Dans le cadre d'études d'inhibition *in vitro*, on a constaté que le glycopyrronium n'a pas le pouvoir d'inhiber de manière notable l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, des transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 et MXR, ou des transporteurs d'influx OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2. Au cours des études d'induction enzymatique *in vitro*, le glycopyrronium n'a pas entraîné d'induction cliniquement notable des isoenzymes du cytochrome P450 testés ni de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Furoate de mométasone

Les résultats d'études indiquent que le furoate de mométasone est largement biotransformé en de nombreux métabolites, principalement dans le foie. L'isoenzyme CYP3A4 assure la biotransformation du furoate de mométasone dans les microsomes hépatiques humains.

Élimination :

Indacatérol

Au cours des essais cliniques comportant des prélèvements d'urine, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines était généralement inférieure à 2 % de la dose absorbée. La clairance rénale de l'indacatérol se chiffrait en moyenne entre 0,46 et 1,20 L/h. Si on la compare à la clairance sérique – de 18,8 à 23,3 L/h –, il apparaît nettement que la clairance rénale contribue peu (elle représente environ 2 à 6 % de la clairance générale) à l'élimination de l'indacatérol présent dans l'organisme.

Lors d'une étude ADME menée chez l'être humain, l'indacatérol administré par voie orale a été éliminé en plus grande quantité dans les fèces que dans les urines. Dans les fèces, l'indacatérol était présent principalement sous forme inchangée (54 % de la dose) et sous forme de métabolites hydroxylés dans une moindre mesure (23 % de la dose). Le bilan de masse était complet, au moins 90 % de la dose ayant été récupérée dans les excréta.

Le déclin de la concentration du sérum en indacatérol est multiphasique, la demi-vie terminale moyenne allant de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective de l'indacatérol accumulé après une administration répétée oscillait entre 40 et 52 heures; elle concorde avec le délai d'obtention de l'état d'équilibre, qui est d'environ 12 à 14 jours.

Glycopyrronium

Après l'administration par voie intraveineuse de bromure de glycopyrronium radiomarqué au tritium à des êtres humains, l'excrétion urinaire moyenne de la radioactivité sur 48 heures représente 85 % de la dose. Comme 5 % de la dose ont été récupérés dans la bile, le bilan de masse est presque complet.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium présent dans l'organisme, tandis que des processus de clairance non rénale assurent les 30 à 40 % restants. Bien que la clairance biliaire figure parmi ces processus, la majeure partie de la clairance non rénale serait attribuable au métabolisme.

Après l'inhalation de doses uniques et de doses unquotidiennes répétées comprises entre 50 et de 200 mcg de glycopyrronium par des volontaires sains et des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la clairance rénale moyenne du glycopyrronium se situe entre 17,4 et

24,4 L/h. La sécrétion tubulaire active contribue à l'excrétion rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 20 % de la dose récupérée dans les urines l'est sous forme inchangée.

Le déclin de la concentration du plasma en glycopyrronium est multiphasique, et la demi-vie terminale moyenne de cet agent est beaucoup plus longue après l'inhalation (de 33 à 57 heures) que l'administration par voie intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). La courbe d'élimination laisse croire à une absorption pulmonaire soutenue et/ou au passage du glycopyrronium dans la circulation générale 24 heures et plus après l'inhalation.

Furoate de mométasone

La demi-vie d'élimination terminale du furoate de mométasone injecté en bolus par voie intraveineuse est d'environ 4,5 heures. Après l'inhalation orale de furoate de mométasone radiomarqué, 74 % de la dose administrée sont récupérés dans les fèces et 8 %, dans les urines.

Populations et états pathologiques particuliers

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique menée après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER dans une population de patients asthmatiques, l'âge, le sexe et le poids des sujets, de même que le tabagisme, le DFGe et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) initiaux n'ont pas d'effet notable sur l'exposition générale à l'indacatérol, au glycopyrronium et au furoate de mométasone.

- **Enfants** : L'efficacité et l'innocuité d'ENERZAIR BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Polymorphisme génétique** : On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol selon que le génotype UGT1A1 est pleinement fonctionnel [(TA)₆, (TA)₆] ou faiblement actif [(TA)₇, (TA)₇] (génotype de la cholémie familiale, ou maladie de Gilbert). On a constaté que l'ASC et la C_{max} de l'indacatérol à l'état d'équilibre étaient multipliées par 1,2 en présence du génotype [(TA)₇, (TA)₇]; l'effet de la variation génotypique de l'UGT1A1 sur l'exposition générale à l'indacatérol est donc négligeable.
- **Origine ethnique** : Au cours d'une étude pharmacocinétique, les rapports (entre sujets japonais et blancs) entre les moyennes géométriques des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (C_{max} et ASC₀₋₂₄) mesuré le 14^e jour se chiffraient à 1,31 et 1,17, respectivement dans le cas de l'indacatérol, à 1,38 et 1,05 dans celui du glycopyrronium, et à 1,07 et 1,15 dans le cas du furoate de mométasone. On n'a pas observé d'écart important entre sujets japonais et sujets de race blanche pour ce qui est de l'exposition générale totale (ASC) à l'indacatérol, au glycopyrronium et au furoate de mométasone. On manque de données pharmacocinétiques sur les sujets d'autres origines ethniques ou races pour se prononcer à ce propos.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone n'a pas été évalué après l'administration d'ENERZAIR BREEZHALER. Cependant, l'effet de chaque constituant d'ENERZAIR BREEZHALER pris seul a été étudié en présence d'insuffisance hépatique.

Indacatérol : On n'a pas observé de variation pertinente de la C_{max} ou de l'ASC de l'indacatérol en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. De plus, la liaison aux protéines s'est révélée comparable chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les sujets témoins sains. On ne possède pas de données sur les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave.

Glycopyrronium : On n'a pas étudié l'emploi du glycopyrronium chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est principalement éliminé de la circulation

générale par voie rénale (voir 10.3 Pharmacocinétique). L'altération du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner d'augmentation cliniquement notable de l'exposition générale à cet agent.

Furoate de mométasone : Au cours d'une étude comportant l'inhalation d'une dose unique de 400 mcg de furoate de mométasone au moyen d'un inhalateur de poudre sèche, par des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 4), modérée (n = 4) ou grave (n = 4), la C_{max} du furoate de mométasone (allant de 50 à 105 pcg/mL) n'a pu être quantifiée que chez 1 ou 2 membres de chaque groupe. Les C_{max} observées ont semblé augmenter avec la gravité de l'atteinte hépatique.

- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone n'a pas été évalué pendant les études portant sur ENERZAIR BREEZHALER. Au cours d'une analyse pharmacocinétique de population, la covariable DFG_e n'a pas eu de portée statistique sur l'exposition générale à l'indacatérol, au glycopyrronium et au furoate de mométasone contenus dans la préparation ENERZAIR BREEZHALER administrée à des patients asthmatiques.

Étant donné la faible contribution de la voie urinaire à l'élimination corporelle totale de l'indacatérol et du furoate de mométasone, on n'a pas étudié les effets de l'insuffisance rénale sur l'exposition générale à des produits. De même, l'exposition générale à l'indacatérol et au furoate de mométasone délivrés au moyen de l'inhalateur BREEZHALER n'a pas été caractérisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

Glycopyrronium : L'insuffisance rénale a des répercussions sur l'exposition générale au glycopyrronium employé seul. On observe une augmentation modérée de l'exposition générale totale (ASC_{last}) au glycopyrronium, qui est en moyenne jusqu'à 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et jusqu'à 2,2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale, que chez le sujet sain. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population indiquent que le glycopyrronium peut être administré à la dose recommandée aux patients atteints de MPOC et d'insuffisance rénale légère ou modérée ($DFG_e \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

ENERZAIR BREEZHALER doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules ENERZAIR BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER. De même, l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER ne doit être utilisé avec aucune autre gélule.
- Il faut laisser les gélules dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment de leur utilisation.
- Toujours utiliser le nouvel inhalateur ENERZAIR BREEZHALER remis à chaque renouvellement de l'ordonnance, et jeter l'ancien.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | | |
|---|--|--|
| Nom propre | | |
| acétate d'indacatérol | bromure de glycopyrronium | furoate de mométasone |
| Nom chimique | | |
| acétate de (R)-5-[2-(5,6-diéthylindan-2-ylamino)-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2-one | bromure de 3-(2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétoxy)-1,1-diméthylpyrrolidinium | 9,21-dichloro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -méthylpregna-1,4 diène-3,20-dione 17-(2-furoate) |
| Formule moléculaire et masse moléculaire | | |
| (C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₃)(C ₂ H ₃ O ₂) – 452,55 | C ₁₉ H ₂₈ NO ₃ Br Forme saline sur excipient anhydre – 398,33 | C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ O ₆ – 521,44 |
| Formule développée | | |
| | | |
| Propriétés physicochimiques | | |
| <p>L'acétate d'indacatérol est un isomère pur de configuration R.</p> <p>Le maléate d'indacatérol n'existe que sous une seule forme polymorphe, la forme A.</p> <p>Le pH du maléate d'indacatérol en suspension dans une solution aqueuse à 0,1 % (m/V) à la température ambiante est de 4,8.</p> <p>Le point de fusion de l'acétate d'indacatérol est de 160 °C.</p> <p>L'acétate d'indacatérol est une poudre de couleur blanche à jaune ou beige.</p> <p>L'acétate d'indacatérol est pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à 0,1 N et dans une</p> | <p>Le bromure de glycopyrronium contient deux atomes de carbone asymétriques et est un mélange racémique optiquement inactif de deux stéréoisomères (2S, 3R et 2R, 3S), appelés ci-après stéréoisomères (S,R) et (R,S).</p> <p>Le pH du bromure de glycopyrronium dans une solution aqueuse à 0,1 % m/V (g/100 mL) à la température ambiante est de 6,0.</p> <p>Le bromure de glycopyrronium fond entre 193 et 198 °C (mais l'intervalle entre le début et la fin de la fusion ne dépasse pas 2 °C).</p> | <p>Poudre blanche; à une température de 23 °C, pratiquement insoluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol; soluble dans l'acétone.</p> |

| | | |
|----------------------------|--|--|
| solution tampon de pH 6,8. | | |
|----------------------------|--|--|

INHALATEUR ENERZAIR BREEZHALER

L'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER est un dispositif en plastique servant à inhaler le contenu des gélules ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol, glycopyrronium et furoate de mométasone). La quantité de médicament parvenant jusqu'aux poumons dépend de facteurs propres au patient, tels que le débit inspiratoire et la durée de l'inspiration.

On a évalué le débit inspiratoire de pointe (DIP) atteignable au moyen de l'inhalateur BREEZHALER chez 26 adultes souffrant d'une MPOC de gravité variable. Le DIP moyen chez l'adulte s'est établi à 95 L/min (extrêmes : 52 et 133 L/min).

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Asthme

L'innocuité et l'efficacité d'ENERZAIR BREEZHALER ont été évaluées dans le cadre de l'étude B2302 de phase III menée avec répartition aléatoire à double insu chez des adultes atteints d'asthme. Cette étude multicentrique d'une durée de 52 semaines visait à comparer l'association indacatérol-glycopyrronium-furorate de mométasone (IND/GLY/FM) à 150/50/80 mcg (N = 620) à l'association indacatérol-furorate de mométasone (IND/FM) à 150/160 mcg (N = 617), et l'association IND/GLY/FM à 150/50/160 mcg (N = 619) à l'association IND/FM à 150/320 mcg (N = 618). Tous ces produits étaient inhalés une fois par jour et administrés au moyen de l'inhalateur BREEZHALER. L'étude comportait un troisième groupe de 618 sujets témoins recevant l'association xinafoate de salmétérol-propionate de fluticasone (SAL/PF) à 50/500 mcg 2 fois par jour. Tous les participants devaient être atteints d'asthme symptomatique et recevoir un CSI en dose intermédiaire ou élevée avec un BALA dans le cadre d'un traitement d'entretien depuis au moins 3 mois avant leur admission à l'étude. Ils devaient également avoir fait au moins une crise d'asthme au cours de l'année précédente. L'âge moyen des participants était de 52,2 ans. À la sélection, 99,9 % des patients avaient fait des crises d'asthme aiguës au cours de l'année précédente. À leur admission, les médicaments contre l'asthme utilisés le plus souvent étaient un BALA associé à un CSI pris en dose intermédiaire (63 %) ou élevée (37 %). Pendant la période préparatoire de deux semaines en mode ouvert, les patients ont reçu un BALA associé à un CSI en dose intermédiaire.

Les doses intermédiaire (80 mcg) et élevée (160 mcg) de FM comprises dans ENERZAIR BREEZHALER se comparent aux doses intermédiaire et élevée de FM comprises dans l'association IND/FM à 150/160 et 150/320 mcg (respectivement 160 et 320 mcg), et libérées au moyen d'un inhalateur de poudre sèche.

L'étude avait pour principal objectif d'établir la supériorité d'ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg sur l'association IND/FM à 150/320 mcg, pour ce qui est d'améliorer le VEMS minimal au bout de 26 semaines, tous ces agents étant inhalés une fois par jour.

L'objectif secondaire clé de l'étude était d'établir la supériorité d'ENERZAIR BREEZHALER sur l'association IND/FM en ce qui a trait à la maîtrise de l'asthme, évaluée au moyen du questionnaire ACQ-7.

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique portant sur l'asthme

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|------------|---|---|----------------------|------------------------|---|
| B2302 | Étude de phase III de 52 semaines avec répartition aléatoire à double insu visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de 2 teneurs d'ENERZAIR BREEZHALER (teneur intermédiaire et élevée en FM) avec 2 associations IND/FM renfermant des doses intermédiaire et élevée de FM, chez des adultes asthmatiques | IND/GLY/FM (ENERZAIR BREEZHALER) à 150/50/80 mcg 1 f.p.j. | 3092 | 52,2 ans (18 et 75) | Masculin : 38,0 % Féminin : 62,0 % |
| | | ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 f.p.j. | 619 | | |
| | | IND/FM à 150/160 mcg 1 f.p.j. | 620 | | |
| | | IND/FM à 150/320 mcg 1 f.p.j. | 617 | | |
| | | SAL/PF à 50/500 mcg 2 f.p.j. | 618 | | |
| | | | 618 | | |

f.p.j. : fois par jour; IND/FM : indacatérol-furoate de mométasone; IND/GLY/FM : indacatérol-glycopyrronium-furoate de mométasone; SAL/PF : xinafoate de salmétérol-propionate de fluticasone

Fonction respiratoire

Entre le début et la 26^e semaine de traitement, on a observé une amélioration significativement plus importante du VEMS minimal chez les sujets qui avaient reçu ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg une fois par jour plutôt que l'association IND/FM à 150/320 mcg 1 fois par jour. (Tableau 8). De même, l'amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP) le matin et en soirée a été plus importante sur le plan clinique pendant l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER que celui de l'association IND/FM. ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 fois par jour a permis d'enregistrer à la 52^e semaine une augmentation de 86 mL du VEMS par rapport à l'association IND/FM à 150/320 mcg prise 1 fois par jour. Les résultats obtenus à la 52^e semaine concordaient avec ceux relevés à la 26^e semaine.

Tableau 8. Résultats obtenus aux paramètres principal et secondaire clé

| Paramètres | | ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 f.p.j. vs IND/FM* à 150/320 mcg 1 f.p.j. |
|---|--|--|
| Fonction respiratoire | | |
| <i>VEMS minimal (paramètre principal)**</i> | | |
| Écart entre traitements | | 65 mL |
| Valeur de <i>p</i> | | < 0,001 |
| (IC à 95 %) | | (de 31 à 99) |
| <i>Score ACQ-7 (principal paramètre secondaire)</i> | | |
| Écart entre traitements | | 0,014 |
| Valeur de <i>p</i> | | 0,729 |
| (IC à 95 %) | | (de -0,066 à 0,094) |
| | | - |

* ACQ-7 : questionnaire à 7 items sur la maîtrise de l'asthme; IND/FM : association indacatérol-furoate de mométasone; f.p.j. : fois par jour; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

** VEMS minimal : moyenne de deux valeurs du VEMS mesurées à 23 h 15 min et à 23 h 45 min après l'inhalation de la dose du soir.

Les données sur d'autres paramètres de la fonction pulmonaire comme les DEP moyens mesurés le matin et en soirée concordaient généralement avec les données sur le paramètre principal.

Score ACQ-7

Pendant l'étude B2302, la variation moyenne du score ACQ-7 entre le début et la 26^e semaine (paramètre secondaire clé) et la 52^e semaine s'est chiffrée à environ -1 dans tous les groupes de traitement. Il n'y avait donc pas d'écart notable (par définition, diminution $\geq 0,5$ point du score) entre les groupes de traitement sur ce plan (Tableau 8). À la 26^e semaine, on a observé une réponse ACQ-7 (par définition, différence $\geq 0,5$ point du score) chez 71 % des patients traités par ENERZAIR BREEZHALER à 150/50/160 mcg 1 fois par jour et chez 74 % de ceux ayant pris l'association IND/FM à 150/320 mcg 1 fois par jour. Les résultats obtenus à la 52^e semaine concordaient avec ceux relevés à la 26^e semaine.

Exacerbations

La fréquence annuelle des crises d'asthme modérées ou graves et celle des crises d'asthme graves se sont révélées plus faibles de 15 % et de 22 % respectivement avec ENERZAIR BREEZHALER pris une fois par jour comparativement à l'association IND/FM à 150/320 mcg utilisée 1 fois par jour.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'emploi associé de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone n'a pas été étudié chez l'animal.

Les résultats des études in vitro et in vivo ayant porté sur l'indacatérol, le glycopyrronium et le furoate

de mométasone pris seuls ou en association sont présentés ci-dessous.

Toxicologie générale :

Association indacatérol et furoate de mométasone

Au cours d'études de toxicité d'une durée de 13 semaines chez le rat et le chien comportant l'inhalation de l'association indacatérol-furoate de mométasone, les observations effectuées étaient principalement attribuables au furoate de mométasone et caractéristiques des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes. On a observé une hausse de la fréquence cardiaque liée à l'inhalation d'indacatérol chez des chiens qui avaient reçu cet agent seul ou en association avec du furoate de mométasone.

Association indacatérol et glycopyrronium

Les observations faites pendant les études non cliniques de l'innocuité de l'association indacatérol-glycopyrronium concordent avec les effets pharmacologiques connus de l'indacatérol ou du glycopyrronium pris seuls. L'effet de l'association indacatérol-glycopyrronium sur la fréquence cardiaque est plus marqué et plus durable que celui de l'indacatérol ou du glycopyrronium pris seuls.

Indacatérol

Chez le chien, les effets de nature cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta₂-agonistes de l'indacatérol ont inclus la tachycardie, les arythmies et les lésions myocardiques. Chez les rongeurs, on a observé une légère irritation des fosses nasales et du larynx.

Glycopyrronium

Les effets imputables aux propriétés anticholinergiques du glycopyrronium incluent une augmentation légère ou modérée de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacité du cristallin chez le rat et des altérations réversibles liées à la diminution des sécrétions des glandes salivaires et oculaires chez le rat et le chien. On a observé une légère irritation ou des altérations adaptatives des voies respiratoires chez le rat. Toutes ces observations ont été faites après des expositions au glycopyrronium suffisamment supérieures à l'exposition prévue chez l'humain.

Furoate de mométasone

Tous les effets observés pendant l'emploi du furoate de mométasone sont caractéristiques des composés glucocorticoïdes et liés à l'action pharmacologique excessive de ces agents. Les effets observés pendant les études menées chez le rat et le chien comprenaient, entre autres, les suivants : une déplétion lymphoïde, une atrophie surrénalienne et une augmentation de la moelle jaune.

Cancérogénicité :

Indacatérol

On a évalué le pouvoir cancérigène de l'indacatérol pour inhalation dans le cadre d'une étude de deux ans chez le rat et d'une étude de six mois sur l'indacatérol administré par voie orale à des souris transgéniques. Chez la rate, la hausse de la fréquence des léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie en foyer du muscle lisse des ovaires concordait avec des observations semblables effectuées durant l'étude d'autres bêta₂-agonistes. On n'a pas observé de signe de cancérogénicité chez les souris.

Glycopyrronium

Dans le cadre d'études de cancérogénicité, le glycopyrronium administré par gavage à des souris transgéniques et par inhalation à des rats n'a pas eu d'effet cancérigène.

Furoate de mométasone

Pendant les études de cancérogénicité sur souris et rat, le furoate de mométasone administré par inhalation n'a pas entraîné une hausse statistiquement significative de la fréquence des tumeurs, qui aurait pu avoir une incidence sur son utilisation thérapeutique chez les humains.

Génotoxicité :

Indacatérol

L'indacatérol n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène au cours des études de génotoxicité.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène au cours des études de génotoxicité.

Furoate de mométasone

Le furoate de mométasone n'a pas eu d'effet génotoxique au cours d'une série standard de tests in vitro et in vivo.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'emploi associé de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone n'a pas été étudié chez des animaux gravides. Les effets exercés par chacun d'eux après avoir été administrés individuellement à des animaux ont été les suivants :

Indacatérol

Chez la lapine, les effets indésirables de l'indacatérol sur la gestation et le développement embryofœtal n'ont pu être observés qu'après l'administration par voie sous-cutanée de doses plus de 500 fois plus élevées que la dose de 150 mcg inhalée quotidiennement par l'humain (compte tenu de l'ASC₀₋₂₄).

Au cours d'une étude de fertilité sur rat, l'indacatérol n'a pas nui à la performance de reproduction générale. Cela dit, l'administration de cet agent a eu un effet sur la fertilité des rates de génération F1 pendant l'étude du développement périnatal et postnatal menée chez le rat. Les gestations ont été moins nombreuses chez les rates de génération F1 après qu'elles aient reçu des doses de 1 mg/kg/jour d'indacatérol du 4^e au 20^e jour suivant leur naissance.

Glycopyrronium

Administré par inhalation à des rates ou à des lapines gravides, le glycopyrronium n'a pas eu d'effet tératogène sur les petits. Le glycopyrronium et ses métabolites ne traversent pas la barrière placentaire de manière notable chez la souris, la lapine et la chienne. Les données publiées sur le glycopyrronium ne font état d'aucun effet toxique sur la reproduction des animaux. Le glycopyrronium n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats ni sur le développement prénatal et postnatal des ratons.

Furoate de mométasone

À l'instar d'autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Après son administration par voie orale, topique ou sous-cutanée, on a observé des cas de hernie ombilicale chez le rat, de fente palatine chez la souris et d'agénésie de la vésicule biliaire, de hernie ombilicale et de flexion congénitale des pattes avant chez le lapin. De plus, on a constaté une diminution du gain de poids corporel des lapines, des effets sur la croissance fœtale (poids corporel plus faible et/ou retard de l'ossification) chez le rat, le lapin et la souris, ainsi qu'une diminution de la survie des souriceaux.

Au cours des études de reproduction, l'injection sous-cutanée de 15 mcg/kg de furoate de mométasone aux mères a entraîné un allongement de la gestation, une inertie utérine ainsi qu'une diminution de la survie et du poids corporel des petits. Les résultats d'études de reproduction animale et d'autres données non cliniques indiquent que l'emploi du furoate de mométasone n'a pas d'effet préoccupant sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (gélules dosées à 75 mcg d'indacatérol [sous forme de maléate] en poudre pour inhalation), numéro de contrôle de la présentation 178064, Novartis Pharma Canada inc. (2 janvier 2015).
2. Monographie de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (gélules dosées à 50 mcg de glycopyrronium [sous forme de bromure] en poudre pour inhalation) numéro de contrôle de la présentation 196095, Novartis Pharma Canada inc. (29 septembre 2016).
3. Monographie d'ASMANEX^{MD} Twisthaler^{MD} (100 mcg, 200 mcg et 400 mcg de furoate de mométasone/inhalation dosée), numéro de contrôle de la présentation 210617, Merck Canada Inc. (24 janvier 2018).
4. Monographie d'ATECTURA^{MD} BREEZHALER^{MD} (gélules d'indacatérol [sous forme d'acétate] et de furoate de mométasone en poudre pour inhalation, dosées à 150/80 mcg, à 150/160 mcg et à 150/320 mcg), numéro de contrôle de la présentation 227987, Novartis Pharma Canada Inc. (5 mai 2020).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ENERZAIR^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules d'indacatérol (sous forme d'acétate), de glycopyrronium (sous forme de bromure) et de furoate de mométasone en poudre pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ENERZAIR^{MD} BREEZHALER^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ENERZAIR BREEZHALER**.

Pourquoi utilise-t-on ENERZAIR BREEZHALER?

ENERZAIR BREEZHALER réunit 3 agents, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI). Il est prescrit aux adultes dans le traitement d'entretien de l'asthme,

- quand l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement d'entretien associant un BALA et un CSI pris en dose intermédiaire ou élevée;
- après la survenue d'au moins une crise d'asthme au cours de l'année précédente.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament :

- pour soulager les symptômes aigus (soudains) de l'asthme (c.-à-d. dans le traitement de sauvetage des épisodes de bronchospasme de survenue soudaine).

Comment ENERZAIR BREEZHALER agit-il?

ENERZAIR BREEZHALER contient les 3 ingrédients médicinaux suivants :

- indacatérol – un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA);
- glycopyrronium – un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA);
- furoate de mométasone – un corticostéroïde pour inhalation (CSI).

L'indacatérol et le glycopyrronium font partie d'un groupe de médicaments appelés *bronchodilatateurs*. Ces agents exercent un effet relaxant sur le muscle qui entoure les petites voies respiratoires et aident celles-ci à rester ouvertes, pour que l'air arrive aux poumons et en sorte plus facilement. Pris régulièrement, ces agents aident les petites voies respiratoires à rester ouvertes.

Le furoate de mométasone fait partie d'un groupe de médicaments appelés *corticostéroïdes*, ou plus simplement *stéroïdes*. Ces agents réduisent l'inflammation, l'enflure et l'irritation dans les petites voies respiratoires, pour faciliter peu à peu la respiration. Ils contribuent également à éviter les crises d'asthme.

Quels sont les ingrédients d'ENERZAIR BREEZHALER?

Ingrédients médicinaux : acétate d'indacatérol, bromure de glycopyrronium et furoate de mométasone

Ingrédients non médicinaux : carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium

ENERZAIR BREEZHALER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Chaque gélule ENERZAIR BREEZHALER pour inhalation orale dosée à 150/50/160 microgrammes contient 150 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate), 50 microgrammes de glycopyrronium (sous forme de bromure) et 160 microgrammes de furoate de mométasone.

Ne pas utiliser ENERZAIR BREEZHALER si :

Vous êtes allergique ou avez déjà eu une réaction allergique...

- à l'indacatérol;
- au glycopyrronium;
- au furoate de mométasone;
- à n'importe lequel des ingrédients d'ENERZAIR BREEZHALER;
- au lactose ou aux protéines laitières.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ENERZAIR BREEZHALER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques, p. ex. :
 - arythmie (battements cardiaques trop rapides ou irréguliers);
 - palpitations cardiaques (impression que le cœur saute des battements ou en ajoute);
 - ischémie du myocarde (apport insuffisant de sang au muscle cardiaque);
 - angine (douleur à la poitrine);
 - allongement de l'intervalle QT (anomalie visible sur le tracé de l'activité électrique du cœur);
- vous prenez des médicaments semblables pour traiter une maladie respiratoire;
- votre pression sanguine est trop basse ou trop élevée (*hypotension* ou *hypertension artérielle*);
- vous êtes atteint d'un trouble de la glande thyroïde ou des glandes surrénales;
- on vous a informé que vous étiez diabétique ou que votre taux de sucre dans le sang est trop élevé;
- vous avez pris d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- vous êtes atteint d'une infection fongique (*muguet*) à la bouche ou la gorge;
- vous recevez ou avez reçu un traitement contre la tuberculose pulmonaire;
- vous êtes atteint d'une infection chronique ou non traitée, p. ex. :
 - infection bactérienne;
 - infection virale;
 - infection fongique;
 - infection parasitaire;
 - infection à l'œil causée par le virus de l'herpès;
- vous avez des crises d'épilepsie ou des convulsions;
- votre taux de potassium dans le sang est faible;
- vous souffrez d'une grave maladie du foie;
- vous souffrez d'une grave maladie des reins;
- vous êtes atteint d'un trouble oculaire appelé *glaucome à angle fermé*;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez de la douleur quand vous urinez. Si ces symptômes apparaissent, dites-le **immédiatement** à votre médecin;
- vous êtes très allergique au lactose ou aux protéines laitières.

Autres mises en garde :

Généralités : L'emploi de BALA seuls, sans CSI, fait augmenter le risque d'hospitalisation et de décès pour cause d'asthme. ENERZAIR BREEZHALER contient un BALA et un CSI. Selon des rapports d'études, le risque d'hospitalisation et de décès pour cause d'asthme n'augmente pas de façon notable quand un BALA et un CSI sont pris ensemble.

ENERZAIR BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains (aigus) de l'asthme. Gardez toujours sur vous un bronchodilatateur à action rapide comme le salbutamol (*inhalateur de sauvetage*) pour traiter les symptômes soudains de l'asthme. Si vous n'avez pas d'inhalateur de sauvetage, appelez votre médecin pour qu'il vous en prescrive un. Prenez ce médicament suivant les instructions de votre médecin.

Cessez d'utiliser ENERZAIR BREEZHALER et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- sensation de serrement à la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER (signes de bronchospasme paradoxal);
- difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres ou du visage, éruption cutanée, démangeaisons et urticaire (signes de réaction allergique).

Ne cessez pas de prendre ENERZAIR BREEZHALER sans en parler d'abord avec votre médecin. Consultez **immédiatement** votre médecin si :

- vos symptômes s'aggravent (vous tousez plus, avez des accès de respiration sifflante, ressentez un serrement à la poitrine ou êtes plus essoufflé que d'habitude);
- vous devez utiliser de plus en plus de médicament de sauvetage (bronchodilatateur à action rapide).

Ces symptômes pourraient signifier que votre asthme s'aggrave.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir, parlez-en à votre médecin pour qu'il vous présente les risques qui pourraient être liés à l'emploi d'ENERZAIR BREEZHALER et vous dise si vous pouvez prendre ENERZAIR BREEZHALER.

Allaitement : On ignore si les ingrédients d'ENERZAIR BREEZHALER passent dans le lait maternel. Si vous allaitez, dites-le à votre médecin pour savoir si vous pouvez prendre ENERZAIR BREEZHALER.

Glaucome à angle fermé : La poudre médicamenteuse contenue dans les gélules ne doit pas entrer en contact avec vos yeux, car elle pourrait causer :

- de la douleur et/ou un malaise oculaire;
- l'embrouillement temporaire de la vision et/ou
- la perception d'images colorées en association avec une rougeur des yeux.

Le contact entre la poudre médicamenteuse et les yeux pourrait précipiter ou aggraver un glaucome à angle fermé. Si vous remarquez n'importe lequel de ces symptômes, dites-le **immédiatement** à votre médecin.

Risque de fractures osseuses : Si vous utilisez des médicaments comme ENERZAIR BREEZHALER sur une longue période, vous pourriez :

- vous fracturer un os;
- faire de l'ostéoporose (fragilité osseuse).

Troubles oculaires : Les médicaments comme ENERZAIR BREEZHALER peuvent causer des troubles oculaires, dont les suivants :

- cataractes : opacité du cristallin, vision trouble, douleur aux yeux;
- glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux. Non traité, le glaucome peut causer une perte de la vue permanente;
- choriorétinopathie séreuse centrale : vision trouble ou autres altérations de la vision.

Communiquez avec un professionnel de la santé si votre vision s'embrouille ou si vous avez d'autres problèmes de vision. Vous devriez également faire examiner vos yeux régulièrement.

Varicelle et rougeole : Vous devez éviter tout contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de rougeole, surtout si vous prenez un corticostéroïde et que votre système immunitaire ne fonctionne pas bien (si vous êtes vulnérable aux infections). Si vous avez un tel contact, dites-le à votre médecin.

Surveillance et tests de laboratoire : Votre médecin pourrait ordonner la tenue de certains examens afin de vérifier...

- votre taux de potassium sanguin. Une baisse du taux de potassium pouvant faire augmenter le risque d'arythmie cardiaque a été observée pendant l'emploi de bêta-agonistes.
- votre taux de sucre sanguin. Une hausse du taux de sucre sanguin (*hyperglycémie*) a été observée pendant l'emploi de bêta-agonistes. La surveillance de votre glycémie est importante si vous êtes diabétique.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits suivant pourraient interagir avec ENERZAIR BREEZHALER :

- médicaments qui allongent l'intervalle QT (un signal de l'activité de votre cœur), y compris les médicaments servant à traiter la dépression (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase);
- tout médicament semblable à ENERZAIR BREEZHALER (contenant des substances actives semblables) servant à traiter votre maladie respiratoire; leur emploi avec ENERZAIR BREEZHALER peut faire augmenter le risque de survenue d'effets indésirables;
- atropine ou autre médicament contenant un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, aclidinium, uméclidinium);
- médicaments qui font baisser le taux de potassium dans le sang, incluant les suivants :
 - diurétiques (qui servent à traiter la haute pression, ou l'hypertension, comme l'hydrochlorothiazide);
 - autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines (qui servent à traiter les problèmes respiratoires, comme la théophylline), et les stéroïdes (p. ex., prednisolone);
- bêtabloquants (qui servent à traiter l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (p. ex., propranolol) ou le glaucome (p. ex., timolol));
- médicaments servant à traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole ou itraconazole);
- médicaments servant à traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir ou cobicistat).

Comment prendre ENERZAIR BREEZHALER :

Important :

- **Les gélules ne doivent être prises que par inhalation orale. NE PAS AVALER.**
- ENERZAIR BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains de l'asthme. Gardez toujours sur vous un inhalateur de sauvetage pour traiter les symptômes soudains de l'asthme. Si vous n'avez pas d'inhalateur de sauvetage, appelez votre médecin pour qu'il vous en prescrive un.
- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne cessez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous dise de le faire.
- Vous devez continuer de prendre ENERZAIR BREEZHALER régulièrement même si vous vous sentez bien et n'avez aucun symptôme.
- Si votre état (asthme) ne s'améliore pas ou s'il s'aggrave après le début du traitement par ENERZAIR BREEZHALER, parlez-en à votre médecin.

Dose habituelle :

Adultes : Inhalez par la bouche le contenu d'une gélule par jour, à peu près à la même heure tous les jours. Après chaque dose, rincez-vous la bouche à l'eau **sans avaler** celle-ci.

Mode d'emploi :

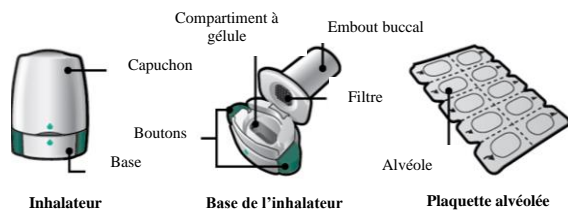
La section qui suit explique comment utiliser et nettoyer l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER. Veuillez lire attentivement et suivre ce mode d'emploi.

Veuillez lire ce **mode d'emploi** au complet avant d'utiliser l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER.

Si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou au pharmacien.

Contenu de l'emballage ENERZAIR BREEZHALER :

- un inhalateur;
- une ou plusieurs plaquettes alvéolées renfermant les gélules ENERZAIR BREEZHALER, à utiliser avec l'inhalateur.

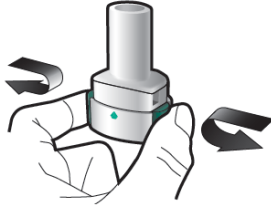


Étapes :



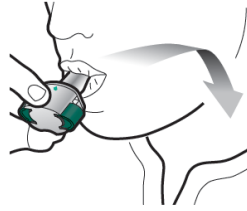
Insérez

1



Percez et relâchez

2



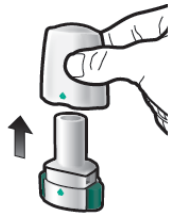
Inhalez profondément

3

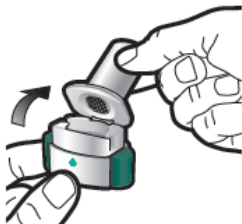


Vérifiez que la gélule est vide

Vérifiez



Étape 1a :
Retirez le capuchon



Étape 2a :
Percez la gélule une seule fois

Tenez l'inhalateur à la verticale, embout buccal vers le haut.

Appuyez fermement sur les deux boutons en même temps.

Vous devriez entendre un déclic au moment où la gélule est percée.

N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons.



Étape 3a :
Expirez profondément

Ne soufflez pas dans l'embout buccal.



Vérifiez que la gélule est bien vide

Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Refermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 3a à 3d.

Étape 1b :
Ouvrez l'inhalateur



Étape 1c :
Retirez une gélule

Détachez une des alvéoles de la plaquette.

Retirez la pellicule d'aluminium pour exposer la gélule.

Ne poussez pas sur la gélule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium.

N'avalez pas la gélule.



Étape 2b :
Relâchez les boutons

Étape 3b :
Inhalez le médicament

Tenez l'inhalateur comme sur l'illustration.

Placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour.

N'appuyez pas sur les boutons.

Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.

Vous devriez entendre un ronronnement.

Il se peut que vous perceviez le goût du médicament.



Étape 3c :
Retenez votre souffle

Retenez votre souffle pendant jusqu'à 5 secondes.

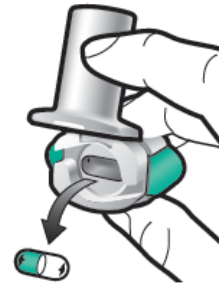
Étape 3d :
Rincez-vous la bouche

Après chaque dose, rincez-vous la bouche à l'eau sans avaler celle-ci.



Reste
de poudre

Vide



Retirez la gélule vide

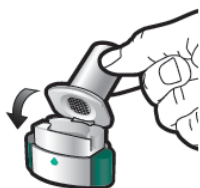
Jetez la gélule vide dans les ordures ménagères.

Refermez l'inhalateur et remettez le capuchon en place.



Étape 1d :
Insérez la gélule

Ne placez jamais de gélule
directement dans
l'embout buccal de
l'inhalateur.



Étape 1e :
Fermez l'inhalateur

Renseignements importants

- Laissez toujours les gélules ENERZAIR BREEZHALER dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment même de leur utilisation.
- Ne poussez pas sur la gélule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium.
- N'avalez pas la gélule.
- N'utilisez que l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER pour inhaler le contenu de la gélule ENERZAIR BREEZHALER.
- N'utilisez pas l'inhalateur ENERZAIR BREEZHALER pour inhaler d'autres médicaments qu'ENERZAIR BREEZHALER.
- Ne mettez jamais de gélule dans votre bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons pour percer la gélule.
- Ne soufflez pas dans l'embout buccal.
- N'appuyez pas sur les boutons pendant que vous inhalez le médicament.
- Séchez-vous les mains avant de toucher aux gélules.
- Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau.

Foire aux questions

Que faire si je n'entends pas l'inhalateur ronronner pendant que j'inhale le médicament?

Si vous n'entendez pas de ronronnement, il se peut que la gélule soit coincée dans le compartiment à gélule. Si cela se produit, dégagez délicatement la gélule en tapotant la base du dispositif, puis inhalez le médicament en répétant les étapes 3a à 3d.

Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule?

Vous n'avez pas inhalé toute la dose de médicament. Refermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3d.

J'ai toussé après l'inhalation – est-ce grave?

Si cela vous arrive, ne vous inquiétez pas : si la gélule est vide, c'est que vous avez bien reçu la dose complète du médicament.

J'ai senti des petits morceaux de gélule sur ma langue – est-ce grave?

C'est possible, mais sans danger. La gélule risque davantage de se briser en petits morceaux si on la perce accidentellement plus d'une fois.

Nettoyez l'inhalateur

Pour enlever tout résidu de poudre, essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un linge propre sec et sans charpie. Gardez l'inhalateur au sec. Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau.

Jetez l'inhalateur

Jetez l'inhalateur après avoir inhalé le contenu de toutes les gélules fournies dans l'emballage. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments et des inhalateurs devenus inutiles.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez inhalé une trop grande quantité d'ENERZAIR BREEZHALER, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Symptômes possibles du surdosage :

- battements cardiaques rapides
- tremblements
- impression que le cœur saute des battements ou en ajoute
- battements cardiaques irréguliers ou rapides
- mal de tête
- nausées
- vomissements
- somnolence (envie de dormir)

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible, puis prenez la prochaine dose au moment habituel le jour suivant. Cependant, **n'inhalez jamais** plus d'une dose (contenu de 1 gélule) par jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENERZAIR BREEZHALER?

En prenant ENERZAIR BREEZHALER, vous pourriez avoir des effets secondaires autres que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- envie fréquente et urgente d'uriner, et douleur ou sensation de brûlure en urinant (signes d'infection des voies urinaires)
- maux de tête
- mal de gorge; douleur ou irritation au fond de la bouche ou à la gorge
- toux
- altération de la voix (enrouement)
- diarrhée, crampes abdominales, nausées et vomissements (gastroentérite)
- sécheresse buccale
- éruption cutanée
- spasmes musculaires
- douleurs musculaires, osseuses ou articulaires
- fièvre
- démangeaisons

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| COURANTS Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, chute de pression, haut-le-cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. | | | X |
| Muguet (infection à levures) : taches blanches dans la bouche et sur la langue; mal de gorge | | X | |
| Battements cardiaques rapides | | X | |
| RARES Hyperglycémie (taux de sucre sanguin élevé) : soif plus intense, envie fréquente d'uriner, sécheresse de la peau, maux de tête, vision embrouillée et fatigue | | X | |
| Dysurie : douleur ou difficulté en urinant | | X | |
| FRÉQUENCE INCONNUE Bronchospasme paradoxal | | | X |

| | | | |
|---|--|---|--|
| (aggravation des symptômes respiratoires) : serrement de la poitrine accompagné de toux, d'aggravation subite de l'essoufflement et de respiration sifflante immédiatement après l'inhalation d'ENERZAIR BREEZHALER | | | |
| Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire et maux de tête, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux, altération de la vision, vision trouble, perte de vue soudaine | | X | |
| Cataracte : opacité de la lentille de l'œil (cristallin), vision trouble, vision obscurcie et/ou douleur oculaire | | X | |
| Choriorétinopathie séreuse centrale : vision déformée ou embrouillée | | X | |
| Battements cardiaques irréguliers | | X | |

Si vous avez des symptômes ou des effets secondaires incommodes qui ne sont pas énumérés ci-dessus ou qui s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, dites-le à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le produit à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité et de la lumière, et laissez les gélules dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment même de leur utilisation.
- N'utilisez pas le produit après la date de péremption imprimée sur la boîte.

Pour en savoir plus sur ENERZAIR BREEZHALER :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour les patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.novartis.ca), le site Web du distributeur (www.valeopharma.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-694-0151.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 25 novembre 2021

Version Novartis : 14 avril 2023

ENERZAIR et BREEZHALER sont des marques déposées.