

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ATECTURA^{MD} BREEZHALER^{MD}**

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

150 mcg/80 mcg

150 mcg/160 mcg

150 mcg/320 mcg

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

Association de bronchodilatateur (bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA]) 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 :
5 mai 2020

Date de révision :
12 novembre 2021

Version Novartis :
21 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 246914

ATECTURA et BREEZHALER sont des marques déposées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	11-2021
---	---------

TABLEAU 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
TABLEAU 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.....	6
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	15
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.....	17
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.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	25
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	25
14	ETUDES CLINIQUES	26
14.1	Études cliniques par indication.....	26
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
17	MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE	32
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ATECTURA BREEZHALER (indacatérol / furoate de mométasone) est une préparation associant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI). Ce médicament est indiqué à raison d'une prise par jour dans le traitement d'entretien de l'asthme, chez l'adulte et l'adolescent âgé d'au moins 12 ans atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

ATECTURA BREEZHALER devrait être prescrit aux patients chez qui l'emploi d'un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, comme un CSI, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou chez qui la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement jumelant un BALA et un CSI.

ATECTURA BREEZHALER **n'est pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être traité par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé au moyen d'un CSI et par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

ATECTURA BREEZHALER **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir Généralités).

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'ATECTURA BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada dans cette population.

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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ATECTURA 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 constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Les médecins qui traitent des patients asthmatiques ne doivent prescrire ATECTURA BREEZHALER qu'aux patients chez qui l'emploi d'un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, comme un CSI, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou chez qui la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement jumelant un CSI et un BALA.

Les patients doivent se voir prescrire la présentation d'ATECTURA BREEZHALER qui renferme la dose de furoate de mométasone adaptée à la gravité de leur maladie et faire l'objet d'une évaluation régulière de

leur état. Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus la maîtrise adéquate des symptômes d'asthme, le patient doit consulter un médecin, car cela signifie que son état sous-jacent s'aggrave.

À l'instar des autres médicaments pour inhalation contenant un bêta₂-agoniste, ATECTURA BREEZHALER ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en association avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Lorsqu'il entreprend un traitement par ATECTURA BREEZHALER, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus qui pourraient survenir durant le traitement par ATECTURA BREEZHALER.

Il faut absolument expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas utiliser ATECTURA BREEZHALER pour soulager leurs symptômes aigus d'asthme. Il faut leur prescrire un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'ATECTURA BREEZHALER pour les patients d'au moins 12 ans s'établit comme suit :

- L'inhalation 1 fois par jour du contenu d'une gélule ATECTURA BREEZHALER dosée à 150/80 microgrammes est recommandée chez les patients qui ont besoin de prendre un bêta₂-agoniste à longue durée d'action en association avec une faible dose de corticostéroïde pour inhalation.
- L'inhalation 1 fois par jour du contenu d'une gélule ATECTURA BREEZHALER dosée à 150/160 microgrammes ou à 150/320 microgrammes est recommandée chez les patients qui ont besoin de prendre un bêta₂-agoniste à longue durée d'action en association avec une dose intermédiaire ou élevée de corticostéroïde pour inhalation.

La dose maximale recommandée d'ATECTURA BREEZHALER est de 150/320 microgrammes 1 fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance rénale (voir Populations particulières et états pathologiques, *Insuffisance rénale*).

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique. À la lumière des données disponibles sur la pharmacocinétique de chacun des constituants actifs du produit (indacatérol et furoate de mométasone), aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, ATECTURA BREEZHALER ne doit être prescrit au patient atteint d'insuffisance hépatique grave que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque éventuel (voir Populations particulières et états pathologiques, *Insuffisance hépatique*).

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 12 ans)

L'efficacité et l'innocuité d'ATECTURA BREEZHALER n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir Populations particulières et états pathologiques, *Enfants*).

4.4 Administration

ATECTURA BREEZHALER ne s'administre que par inhalation. Les gélules ATECTURA 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 ATECTURA BREEZHALER remis avec ce médicament à chaque renouvellement d'ordonnance.

ATECTURA BREEZHALER doit être administré à la même heure chaque jour. ATECTURA 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 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'ATECTURA 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, 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 conditionnement

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 et 80, 160 ou 320 mcg de furoate de mométasone	Gélatine et lactose monohydraté

Aectura Breezhaler à 150/80 mcg : Chaque gélule Aectura Breezhaler dosée à 150/80 microgrammes contient 173 microgrammes d'acétate d'indacatérol équivalant à 150 microgrammes d'indacatérol et 80 microgrammes de furoate de mométasone. La dose d'Aectura Breezhaler à 150/80 microgrammes libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 125 microgrammes d'indacatérol et à 62,5 microgrammes de furoate de mométasone.

Aectura Breezhaler à 150/160 mcg : Chaque gélule Aectura Breezhaler dosée à 150/160 microgrammes contient 173 microgrammes d'acétate d'indacatérol équivalant à 150 microgrammes d'indacatérol et 160 microgrammes de furoate de mométasone. La dose d'Aectura Breezhaler à 150/160 microgrammes libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 125 microgrammes d'indacatérol et à 127,5 microgrammes de furoate de mométasone.

Aectura Breezhaler à 150/320 mcg : Chaque gélule Aectura Breezhaler dosée à 150/320 microgrammes contient 173 microgrammes d'acétate d'indacatérol équivalant à 150 microgrammes d'indacatérol et 320 microgrammes de furoate de mométasone. La dose d'Aectura Breezhaler à 150/320 microgrammes libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 125 microgrammes d'indacatérol et à 260 microgrammes de furoate de mométasone.

Conditionnement :

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

L'emploi de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) chez des patients atteints d'asthme est associé à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir Essai SMART [*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*]). Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent également à penser que les BALA employés en monothérapie accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de classe des BALA, utilisés en monothérapie.

Lorsque les BALA sont employés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI, les données d'essais cliniques d'envergure ne révèlent pas de hausse significative du risque d'événements graves liés

à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI employé seul (voir Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde pour inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action).

Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde pour inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Quatre (4) importants essais cliniques sur l'innocuité d'une durée de 26 semaines ont été menés à double insu avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif afin d'évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lorsque les BALA étaient utilisés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI et lorsque les CSI étaient employés seuls chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais ont réuni des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus : un essai a comparé l'association budésonide/formotérol avec le budésonide, un essai a comparé l'association propionate de fluticasone/salmétérol avec le propionate de fluticasone, et un essai a comparé l'association furoate de mométasone / formotérol avec le furoate de mométasone. Quant au quatrième essai, qui regroupait des enfants âgés de 4 à 11 ans, il a comparé l'association propionate de fluticasone / salmétérol avec le propionate de fluticasone. Aucune étude sur l'innocuité n'a été menée avec ATECTURA BREEZHALER. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité pour ces 4 essais était les événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les 3 essais menés chez des adultes et des adolescents ont été conçus pour exclure une hausse (de 2,0 fois) du risque relatif avec l'association CSI/BALA comparativement au CSI, tandis que l'essai mené chez les enfants a été conçu pour exclure une hausse (de 2,7 fois) de ce risque relatif. Chaque essai pris séparément a atteint son objectif préétabli et a démontré la non-infériorité de l'association CSI/BALA par rapport au CSI employé seul. Une méta-analyse des 3 essais menés chez des adultes et des adolescents n'a pas révélé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association à dose fixe CSI/BALA comparativement au CSI employé seul (Tableau 2). Ces essais n'étaient pas conçus pour écarter tous risques confondus d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI/BALA comparativement au CSI.

Tableau 2. Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme âgés d'au moins 12 ans

	Association CSI/BALA (n = 17 537) ^a	CSI (n = 17 552) ^a	Association CSI/BALA vs CSI RRI (IC à 95 %) ^b
Événement grave lié à l'asthme ^c	116	105	1,10 (de 0,85 à 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action pour inhalation; CSI = corticostéroïde pour inhalation; RRI = rapport des risques instantanés

^a Sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui avaient pris au moins 1 dose du médicament à l'étude. Traitement prévu utilisé pour les besoins de l'analyse.

^b Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement avec les risques instantanés initiaux stratifiés pour chacun des 3 essais.

^c Nombre de sujets ayant manifesté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date à laquelle le médicament à l'étude a été pris, selon l'éventualité la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir eu 1 événement ou plus, mais seul le premier événement a été retenu pour les besoins de l'analyse. Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

L'essai sur l'innocuité mené chez les enfants regroupait 6208 sujets âgés de 4 à 11 ans qui avaient reçu une association CSI/BALA (propionate de fluticasone / salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation). Dans cet essai, 27/3107 (0,9 %) sujets répartis au hasard pour recevoir l'association CSI/BALA et 21/3101 (0,7 %) sujets répartis au hasard pour recevoir le CSI ont manifesté un événement grave lié à l'asthme. On n'a fait état d'aucun décès ni d'aucune intubation liés à l'asthme. On n'a pas observé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI/BALA comparativement au CSI selon la marge de risque prédéterminée (2,7), avec un rapport des risques instantanés estimé de 1,29 (IC à 95 % : de 0,73 à 2,27) pour le temps écoulé avant le premier événement. ATECTURA BREEZHALER n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Essai SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*)

Les données d'une étude d'une durée de 28 semaines contrôlée par placebo et menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, ont révélé que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les sujets qui avaient utilisé le salmétérol (13/13 176 chez les sujets traités par le salmétérol comparativement à 3/13 179 chez ceux ayant reçu le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : de 1,25 à 15,34]). L'emploi de CSI en traitement de fond n'était pas requis dans le cadre de l'essai SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de la classe des BALA, utilisés en monothérapie.

Ne pas utiliser comme traitement de secours

Il faut absolument expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas utiliser ATECTURA BREEZHALER pour soulager leurs symptômes aigus d'asthme (c.-à-d. comme médicament de secours pour faire céder un bronchospasme aigu). Il faut leur prescrire un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

Lorsqu'il entreprend un traitement par ATECTURA BREEZHALER, le patient qui utilisait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus qui pourraient survenir durant le traitement par ATECTURA BREEZHALER.

Aggravation de l'asthme

On ne doit pas amorcer un traitement par ATECTURA BREEZHALER chez le patient dont l'asthme s'aggrave rapidement, une situation pouvant mettre la vie en danger. L'emploi d'ATECTURA BREEZHALER ne convient pas en pareille situation.

L'asthme peut s'aggraver rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours ou davantage. Si le bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action que prend le patient perd de son efficacité, ou si le patient doit recourir à son bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, cela pourrait indiquer une aggravation de la maladie. Le cas échéant, il faut procéder sans tarder à une réévaluation du patient et de son traitement. Une augmentation de la dose quotidienne d'ATECTURA BREEZHALER au-delà de la posologie recommandée ne convient pas en pareil contexte.

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

Des effets indésirables liés à l'asthme et des crises d'asthme peuvent survenir pendant l'emploi d'ATECTURA 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 ATECTURA BREEZHALER.

Emploi excessif et emploi avec d'autres médicaments renfermant un BALA

ATECTURA BREEZHALER ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pour inhalation. Les patients qui prennent ATECTURA BREEZHALER ne doivent, sous aucun prétexte, utiliser un autre médicament renfermant un BALA (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, vilantérol, olodatérol).

Système cardiovasculaire

Comme tout médicament contenant des bêta₂-agonistes, ATECTURA 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, une hausse de la tension artérielle, ou encore par des arythmies cardiaques telles qu'une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Ces manifestations peuvent imposer l'abandon du traitement.

Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pour inhalation. L'emploi de bêta-agonistes a été associé à des effets cardiovasculaires, entre autres la tachycardie, l'arythmie, les palpitations, l'ischémie myocardique, l'angine de poitrine, l'hypertension ou l'hypotension. Ainsi, comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, ATECTURA 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, la prudence s'impose lors de l'utilisation des bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) ou de produits d'association renfermant un BALA chez les patients qui présentent un allongement connu ou soupçonné de l'intervalle QT ou qui prennent des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Oreille/nez/gorge

Des cas d'infections localisées de la bouche et du pharynx par *Candida albicans* ont été associés à l'emploi des glucocorticostéroïdes pour inhalation. On doit donc recommander aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler) après avoir inhalé ATECTURA BREEZHALER afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Système endocrinien et 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. Les

effets généraux possibles comprennent le syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), la formation de cataracte, le glaucome et la chorioretinopathie séreuse centrale.

ATECTURA BREEZHALER doit être administré avec prudence aux patients atteints de tuberculose pulmonaire ou d'infection chronique ou non traitée.

Effet sur la croissance

Les corticostéroïdes administrés en inhalation orale peuvent réduire la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents (voir Populations particulières et états pathologiques, *Enfants*).

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne

Le furoate de mométasone administré par inhalation est absorbé dans la circulation et peut exercer une certaine activité sur le plan général, surtout à des doses élevées (voir 10.2 Pharmacodynamie). L'utilisation de doses supérieures à celles qui sont recommandées ou l'administration de ce médicament avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pourrait se solder par un dysfonctionnement de l'axe HHS (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Il est possible que les effets généraux des corticostéroïdes, tels qu'un hypercorticisme et une inhibition de la fonction surrénalienne (y compris une crise d'insuffisance surrénalienne) se manifestent chez un petit nombre de patients qui y sont particulièrement sensibles. Compte tenu du risque d'absorption générale des corticostéroïdes pour inhalation, il convient de surveiller étroitement les patients traités par ATECTURA BREEZHALER afin de déceler le moindre signe que le corticostéroïde exerce chez eux un effet général. Il faut apporter une attention particulière aux patients qui viennent de subir une intervention chirurgicale ou vivant une période de stress afin de détecter les signes d'une réponse surrénalienne insuffisante. Le cas échéant, on doit réduire lentement la dose d'ATECTURA BREEZHALER conformément à la méthode généralement acceptée pour tout corticostéroïde à action générale, et envisager d'autres options thérapeutiques pour la prise en charge de l'asthme.

Remplacement de la corticothérapie à action générale par une corticothérapie pour inhalation

Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par une corticothérapie pour inhalation, moins active sur le plan général, impose la prudence, car des décès imputables à une insuffisance surrénalienne sont survenus chez des patients asthmatiques pendant et après le remplacement d'une corticothérapie à action générale par une corticothérapie pour inhalation, qui a une biodisponibilité générale moindre. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe HHS ne se rétablisse.

Réduction de la densité minérale osseuse

L'utilisation prolongée de produits renfermant des corticostéroïdes administrés par inhalation a été liée à des réductions de la densité minérale osseuse (DMO). Il convient de surveiller les patients qui présentent des facteurs de risque importants de diminution de la DMO, tels qu'une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise alimentation et l'emploi prolongé de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (p. ex., des anticonvulsivants et des corticostéroïdes pris par voie orale), et de leur prodiguer les soins conformes aux normes établies.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses de bêta₂-agonistes et de corticostéroïdes peut entraîner une hausse de la glycémie. Au début du traitement par ATECTURA 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 et rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie cardiaque (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Affections concomitantes

ATECTURA BREEZHALER, comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle à ces substances. Il a été rapporté que le salbutamol, agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action, aggravait le diabète et l'acidocétose lorsqu'il était administré par voie intraveineuse. L'emploi d'ATECTURA BREEZHALER n'a pas été évalué chez les patients atteints de diabète de type I ou de diabète de type II non maîtrisé.

Fonction 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.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique. Compte tenu des données existantes sur le comportement pharmacocinétique des ingrédients individuels d'ATECTURA BREEZHALER (indacatérol et furoate de mométasone), aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée; toutefois, ATECTURA 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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Systeme immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après l'administration d'ATECTURA BREEZHALER. En présence de signe évocateur de 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 ATECTURA 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 épreuves de laboratoire

Une hypokaliémie possiblement grave et donc susceptible d'augmenter le risque d'arythmies cardiaques a été observée avec d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, la surveillance des taux sériques de potassium est recommandée chez les patients prédisposés à l'hypokaliémie.

Étant donné que d'autres bêta-agonistes ont exercé des effets hyperglycémiques, il convient de vérifier fréquemment la glycémie des patients diabétiques.

Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par ATECTURA BREEZHALER, il faut également envisager de surveiller les effets osseux et oculaires du médicament (cataracte, glaucome ou chorioretinopathie séreuse centrale).

On doit surveiller la survenue des effets propres aux corticostéroïdes chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, puisque l'exposition générale au furoate de mométasone pourrait être plus marquée chez ces patients.

Troubles ophtalmiques

L'administration de corticostéroïdes pour inhalation dans le cadre d'un traitement de l'asthme peut aggraver un glaucome. Aussi est-il prudent de mesurer la pression intraoculaire avant l'instauration du traitement et de la surveiller tout au long de celui-ci chez les sujets qui souffrent de glaucome établi et

qui doivent recevoir un traitement prolongé par des corticostéroïdes pour inhalation. Il faut mesurer périodiquement la pression intraoculaire des patients qui ne souffrent pas d'un glaucome, mais qui sont susceptibles de manifester une hypertension intraoculaire (p. ex., les personnes âgées).

La prévalence des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires est probablement faible chez les personnes âgées qui reçoivent des corticostéroïdes pour inhalation, mais elle augmente en fonction de la dose quotidienne administrée et de la dose cumulative à vie. Des cofacteurs tels que le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets B ou le diabète peuvent aussi accroître le risque. Les enfants sont peut-être moins susceptibles de souffrir de ces affections.

Des cas de troubles de la vue peuvent être rapportés à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes administrés par voie générale ou topique (y compris des corticostéroïdes intranasaux, inhalés et intraoculaires). Si un patient présente des symptômes, comme une vision brouillée ou d'autres troubles visuels, il faut envisager de l'orienter vers un ophtalmologiste afin que ce dernier puisse procéder à une évaluation des causes possibles des troubles de la vue qui pourraient comprendre une cataracte, un glaucome ou une maladie rare, comme la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui ont été rapportés après l'utilisation de corticostéroïdes administrés par voie générale ou topique.

Fonction rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance rénale.

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : On manque de données sur l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER ou de ses ingrédients individuels (indacatérol 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.

Administré par voie sous-cutanée, l'indacatérol s'est révélé non tératogène chez le rat et le lapin (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Durant les études de reproduction menées sur des animaux, les malformations fœtales ont été plus fréquentes, tandis que la survie et la croissance des fœtus ont été moins bonnes, chez les souris, rates et lapines gravides exposées au furoate de mométasone.

ATECTURA 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 : 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.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER chez la femme parturiente. Comme les bêta-agonistes peuvent perturber la contractilité utérine, ATECTURA BREEZHALER ne doit être utilisé durant le travail que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'indacatérol 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 (et ses métabolites) et du furoate de mométasone dans le lait de rate.

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'ATECTURA BREEZHALER n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

À la lumière des données disponibles, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE), mais la possibilité que certaines personnes plus âgées présentent une sensibilité accrue au traitement ne peut être écartée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'emploi de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) accroît le risque d'événements graves liés à l'asthme, tels que les décès, les hospitalisations et les intubations (voir Généralités).

La fréquence des effets indésirables liés à l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER est fondée sur des données de l'étude B2301.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité d'ATECTURA BREEZHALER a été évaluée dans le cadre de 3 études de phase III réunissant 2497 adultes ou adolescents atteints d'asthme et comportant l'administration d'ATECTURA BREEZHALER à 150/80, à 150/160 ou à 150/320 microgrammes 1 fois par jour, pendant une période atteignant

52 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents observés lors d'un traitement par ATECTURA BREEZHALER comprenaient les céphalées, la douleur musculosquelettique, la douleur oropharyngée, la dysphonie et l'hypersensibilité.

Les effets indésirables survenus (Tableau 3) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système, appareil et organe. On a observé des effets indésirables semblables pendant l'étude clinique B2303 d'une durée de 12 semaines.

Tableau 3. Effets indésirables de fréquence (%) cumulée évaluée à $\geq 1\%$ à la 52^e semaine de l'étude B2301*

Effet indésirable	ATECTURA BREEZHALER		Furoate de mométasone	
	150/160 mcg 1 f.p.j. Dose intermédiaire Taux N = 437	150/320 mcg 1 f.p.j. Dose élevée Taux N = 443	400 mcg 1 f.p.j. Dose intermédiaire Taux N = 443	400 mcg 2 f.p.j. Dose élevée Taux N = 440
Infections et infestations				
Candidose* ¹	0,48	0,25	1,25	0,71
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité* ²	1,20	1,88	2,26	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie* ³	0,98	0,97	1,52	0,23
Troubles du système nerveux				
Céphalées* ⁴	5,29	6,22	5,8	5,75
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleur oropharyngée* ⁵	1,92	3,11	2,87	2,41
Dysphonie	1,64	1,86	0,69	0,68
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique* ⁶	4,53	2,65	2,16	2,62

mcg : microgramme; f.p.j. : fois par jour

* Regroupement des effets indésirables (termes privilégiés) observés au cours des trois études de phase III.

¹ candidose orale, candidose oropharyngée.

² éruption médicamenteuse, hypersensibilité au médicament, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse, urticaire.

³ hausse de la glycémie, hyperglycémie.

⁴ céphalées, céphalées de tension.

⁵ douleur orale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge, odynophagie.

⁶ dorsalgie, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou, douleur musculosquelettique à la poitrine.

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 B2301 : œdème de Quincke, tachycardie, éruption cutanée, prurit et spasmes musculaires.

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'ATECTURA BREEZHALER.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions mettant ATECTURA BREEZHALER en jeu

Une étude à doses multiples a été menée afin d'évaluer l'interaction pharmacocinétique entre ATECTURA BREEZHALER (gélules d'indacatérol [sous forme d'acétate] et de furoate de mométasone en poudre pour inhalation) à 150/320 microgrammes et chacun des constituants actifs de mêmes teneurs administrés seuls (non commercialisés au Canada).

Suivant l'administration de doses multiples (pendant 14 jours) des traitements suivants : 1) ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes, 2) gélules d'acétate d'indacatérol dosées à 150 microgrammes inhalées seules au moyen d'un dispositif BREEZHALER, 3) gélules de furoate de mométasone dosées à 320 microgrammes inhalées seules au moyen d'un dispositif BREEZHALER et 4) gélules d'acétate d'indacatérol dosées à 150 microgrammes et gélules de furoate de mométasone dosées à 320 microgrammes inhalées en concomitance au moyen de dispositifs BREEZHALER distincts, l'aire sous la courbe de la concentration sérique pendant l'intervalle posologique (ASC_{tau}) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'indacatérol et du furoate de mométasone se sont révélées comparables le dernier jour du traitement, lors de l'administration des médicaments chez des patients à jeun.

Comme aucune étude d'interaction n'a porté expressément sur ATECTURA 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 constituants actifs.

Produits médicinaux réputés allonger l'intervalle QTc

À l'instar d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, ATECTURA 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent atténuer l'effet des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. Par conséquent, il ne faut pas administrer ATECTURA 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'ATECTURA 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 microgrammes d'indacatérol pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an.

Étant donné la très faible concentration plasmatique atteinte après l'inhalation d'ATECTURA 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.

Autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action

L'administration concomitante d'ATECTURA BREEZHALER et d'autres médicaments contenant des BALA n'a pas été étudiée, et elle est déconseillée en raison du risque de potentialisation des effets indésirables (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 5 SURDOSAGE).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments figurant ci-après est fondée sur des rapports de cas ou d'études d'interactions médicamenteuses, ou sur le risque d'interactions de gravité et d'importance prévisibles (et qui constituent des contre-indications).

Tableau 4. Interactions entre médicaments établies ou possibles

Médicament	Source des données	Effet	Commentaire
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 cardiosélectif, 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
Inhibiteurs de la CYP3A4 et du	EC, T	Risque d'augmentation de l'exposition générale (pouvant	Pas d'inquiétude quant à l'innocuité en cas d'augmentation de l'exposition

transporteur d'efflux P-gp		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)	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.
----------------------------	--	---	--

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; RC : rapport de cas; T : théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie. Aucun effet d'importance clinique de ce genre n'est donc à prévoir.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ATECTURA BREEZHALER est une préparation associant l'indacatérol, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), et le furoate de mométasone, un corticostéroïde de synthèse pour inhalation (CSI). Après l'inhalation orale d'ATECTURA BREEZHALER, l'action locale de l'indacatérol 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 adrénérergiques du muscle lisse bronchique et les récepteurs bêta₁, les principaux récepteurs adrénérergiques du cœur, on trouve des récepteurs bêta₂-adrénérergiques dans le cœur; de fait, les récepteurs bêta₂ représentent de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénérergiques. Le rôle exact des récepteurs bêta₂-adrénérergiques

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.

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'ATECTURA 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 ATECTURA 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 h, comme en témoigne le plus grand volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal observé 24 h après l'inhalation d'une dose d'ATECTURA BREEZHALER qu'après celle d'agents de comparaison (furoate de mométasone dosé à 400 microgrammes 1 fois par jour, furoate de mométasone dosé à 800 microgrammes par jour et association de xinafoate de salmétérol et de propionate de fluticasone dosée à 50/500 milligrammes 2 fois par jour). Le 1^{er} jour, la différence moyenne entre les traitements (selon la méthode des moindres carrés) quant au VEMS 5 minutes après la prise des doses intermédiaire et élevée d'ATECTURA BREEZHALER s'établissait respectivement à 144 mL et à 156 mL par rapport aux doses correspondantes de furoate de mométasone.

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

Effets sur l'intervalle QTc

L'effet d'ATECTURA 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.

10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques générales des constituants d'ATECTURA BREEZHALER ont été évaluées chez 59 sujets sains après l'inhalation orale d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes 1 fois par jour, pendant 14 jours (voir le Tableau 5).

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

Aectura Breezhaler à 150/320 mcg	C _{max} à l'état d'équilibre [pg/mL]	ASC ₀₋₂₄ à l'état d'équilibre [pg.h/mL]	T _{max} à l'état d'équilibre (h)
Indacatérol	374 (± 105)	2180 (± 511)	0,25 [0,17 et 0,50]
Furoate de mométasone	217 (± 45,6)	1780 (± 402)	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'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 mcg pendant 14 jours par 59 sujets sains. Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (écart-type [E-T]), 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'ATECTURA BREEZHALER chez des patients asthmatiques. Le Tableau 6 expose les C_{max} et ASC de l'indacatérol et du furoate de mométasone, à l'état d'équilibre, après l'administration d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes.

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

Aectura Breezhaler à 150/320 mcg	C _{max} à l'état d'équilibre [pg/mL]	ASC ₀₋₂₄ à l'état d'équilibre [pg.h/mL]
Indacatérol	343 (± 126)	3014 (± 1395)
Furoate de mométasone	151 (± 53,8)	1590 (± 822)

^a Paramètres pharmacocinétiques issus d'une analyse pharmacocinétiques de population. Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (écart-type [E-T]) simulant l'exposition générale à l'état d'équilibre chez un sujet pesant 75 kg, après l'inhalation 1 fois par jour d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 mcg.

Absorption

Après l'inhalation d'ATECTURA BREEZHALER, les C_{max} d'indacatérol et de furoate de mométasone ont été atteintes dans un délai médian d'environ 15 minutes et 1 à 2 heures, respectivement.

Après l'inhalation d'ATECTURA BREEZHALER, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol a été évaluée à environ 45 % 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 microgrammes. L'exposition générale est tributaire de l'absorption pulmonaire et gastro-intestinale; environ 75 % de l'exposition générale sont imputables à l'absorption pulmonaire, les 25 % restants, à l'absorption gastro-intestinale.

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 ATECTURA 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 1,61 à 1,71 pour les doses comprises entre 80 et 320 microgrammes.

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 a oscillé entre 94,1 et 95,3 %, et entre 95,1 et 96,2 %, respectivement.

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 radiomarqué 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-glycuroconjugé 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.

Furoate de mométasone

Des études ont démontré que, chez toutes les espèces étudiées, le furoate de mométasone est surtout métabolisé par le foie où il subit une dégradation importante aboutissant à la formation de nombreux métabolites. Le furoate de mométasone est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 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.

Furoate de mométasone

La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) du furoate de mométasone injecté en bolus par voie intraveineuse est d'environ 4,5 heures. Après l'inhalation orale de furoate de mométasone radiomarké, 74 % de la dose administrée sont récupérés dans les fèces et 8 %, dans les urines.

Comportement linéaire ou non linéaire

L'exposition générale au furoate de mométasone augmente de manière proportionnelle à la dose après l'administration d'ATECTURA BREEZHALER à 150/80 et 150/320 microgrammes en doses uniques et multiples à des sujets sains. À l'état d'équilibre, l'exposition générale est moins que proportionnelle à la dose chez les patients asthmatiques qui reçoivent les doses comprises entre 150/80 et 150/320 microgrammes. On n'a pas évalué la linéarité du comportement de l'indacatérol, puisque toutes les teneurs d'ATECTURA BREEZHALER contiennent la même dose de ce produit.

Populations particulières et états pathologiques

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

- **Enfants (< 12 ans)** : L'efficacité et l'innocuité d'ATECTURA BREEZHALER n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 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** : Selon les résultats issus d'une étude de pharmacocinétique, le rapport des moyennes géométriques (sujets japonais/sujets de race blanche) des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (C_{max} et $ASC_{0-24 h}$) 14 jours après l'administration du médicament variait de 1,19 à 1,23 pour l'indacatérol et de 1,17 à 1,30 pour le furoate de mométasone. Cette étude n'a pas montré d'écart important entre les sujets japonais et les sujets de race blanche pour ce qui est de l'exposition générale totale (ASC) aux constituants d'ATECTURA BREEZHALER. On manque de données pharmacocinétiques sur les sujets d'autres origines ethniques ou races, notamment les populations afro-américaines, pour se prononcer à ce propos.
- **Insuffisance hépatique** : Les effets de l'association indacatérol / furoate de mométasone administrée au moyen du dispositif BREEZHALER n'ont pas été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, l'effet de chaque constituant 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.

Furoate de mométasone : Au cours d'une étude comportant l'inhalation d'une dose unique de 400 microgrammes 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 n'a pu être quantifiée que chez 1 ou 2 membres de chaque groupe (allant de 50 à 105 pcg/mL). Les C_{max} observées ont semblé augmenter avec la gravité de l'atteinte hépatique.

- **Insuffisance rénale** : Étant donné la très 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 ces produits. De même, l'exposition générale à l'association indacatérol / furoate de mométasone administrée au moyen du dispositif BREEZHALER n'a pas été définie chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

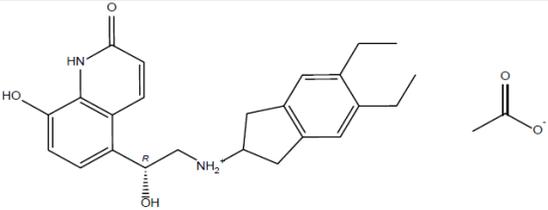
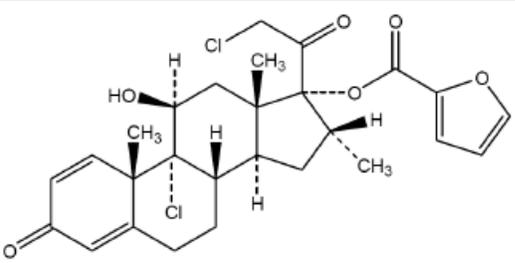
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules ATECTURA BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur ATECTURA BREEZHALER. De même, l'inhalateur ATECTURA 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 ATECTURA 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	furoate de mométasone
Nom chimique	
acétate de (R)-5-[2-(5,6-diéthylindan-2-ylamino)-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2-one	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 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 solution tampon de pH 6,8.</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>

INHALATEUR ATECTURA BREEZHALER

L'inhalateur ATECTURA BREEZHALER est un dispositif en plastique servant à inhaler le contenu des gélules ATECTURA BREEZHALER (indacatérol 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). Chez 60 enfants atteints d'asthme de gravité variable, le DIP moyen s'est établi à 113 L/min (extrêmes : 78 et 169 L/min).

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Asthme

L'innocuité et l'efficacité d'ATECTURA BREEZHALER chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans) atteints d'asthme ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III (B2301 et B2303) menées à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles (Tableau 7).

L'étude B2301, d'une durée de 52 semaines, visait à évaluer les préparations ATECTURA BREEZHALER dosées à 150/160 microgrammes ($n = 439$) et à 150/320 microgrammes ($n = 445$), administrées 1 fois par jour au moyen de l'inhalateur BREEZHALER, par rapport au furoate de mométasone (FM) administré respectivement aux doses de 400 microgrammes ($n = 444$) et de 800 microgrammes ($n = 442$) au moyen de l'inhalateur Twisthaler (Tableau 7). L'inhalation 1 fois par jour des 160 microgrammes (dose intermédiaire) ou 320 microgrammes (dose élevée) de FM compris dans ATECTURA BREEZHALER se compare respectivement à celle de 400 microgrammes 1 fois par jour (dose intermédiaire) ou de 800 microgrammes (400 microgrammes 2 fois par jour; dose élevée) de FM au moyen d'un inhalateur Twisthaler. Les 446 membres d'un troisième groupe témoin ont reçu l'association xinafoate de salmétérol et propionate de fluticasone (SAL/PF) dosée à 50/500 microgrammes 2 fois par jour. L'étude avait pour principal objectif d'établir la supériorité d'ATECTURA BREEZHALER à 150/160 microgrammes 1 fois par jour sur le FM à 400 microgrammes 1 fois par jour ou celle d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes 1 fois par jour sur le FM à 800 microgrammes par jour. L'amélioration du VEMS minimal entre le début et la 26^e semaine de l'étude constituait le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, le paramètre secondaire clé étant le score obtenu au questionnaire ACQ-7 sur la maîtrise de l'asthme après 26 semaines de traitement. La fréquence des exacerbations de l'asthme figurait également parmi les nombreux autres paramètres secondaires visant à évaluer l'efficacité du traitement. Les patients âgés d'au moins 12 ans pour qui un diagnostic d'asthme avait été documenté étaient admissibles à l'étude. Tous les participants devaient être atteints d'asthme symptomatique et recevoir un CSI (avec ou sans BALA) dans le cadre d'un traitement d'entretien depuis au moins 3 mois avant leur admission à l'étude. À la sélection, 30 % des patients avaient fait des crises d'asthme aiguës au cours de l'année précédente. Au moment de l'admission, les médicaments contre l'asthme utilisés le plus souvent étaient un CSI pris en dose intermédiaire ou élevée (27 %) ou un BALA associé à un CSI faiblement dosé (69 %).

L'étude B2303, d'une durée de 12 semaines, visait à évaluer la préparation ATECTURA BREEZHALER dosée à 150/80 microgrammes administrée 1 fois par jour ($n = 398$) au moyen de l'inhalateur BREEZHALER par rapport au FM dosé à 200 microgrammes ($n = 404$) administré 1 fois par jour au moyen de l'inhalateur Twisthaler (Tableau 7). L'inhalation 1 fois par jour des 80 microgrammes (faible dose) compris dans ATECTURA BREEZHALER se compare à celle de 200 microgrammes 1 fois par jour (faible dose) de FM au

moyen d'un inhalateur Twisthaler. L'étude avait pour principal objectif d'établir la supériorité d'ATECTURA BREEZHALER à 150/80 microgrammes 1 fois par jour sur le FM à 200 microgrammes 1 fois par jour administré au moyen de l'inhalateur Twisthaler. L'amélioration du VEMS minimal entre le début et la 12^e semaine de l'étude constituait le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, le paramètre secondaire clé étant le score obtenu au questionnaire ACQ-7 sur la maîtrise de l'asthme après 12 semaines de traitement. Les patients âgés d'au moins 12 ans pour qui un diagnostic d'asthme avait été documenté étaient admissibles à l'étude. Tous les participants devaient être atteints d'asthme symptomatique et recevoir un CSI faiblement dosé (avec ou sans BALA) dans le cadre d'un traitement d'entretien depuis au moins 1 mois avant leur admission à l'étude. Au moment de l'admission, les médicaments contre l'asthme utilisés le plus souvent étaient un CSI faiblement dosé (43 %) ou un BALA associé à un CSI faiblement dosé (56 %).

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur l'asthme

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	N ^{bre} de sujets (n)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
B2301	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, triple placebo et groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses d'ATECTURA BREEZHALER (doses intermédiaire et élevée de FM) avec des doses intermédiaire et élevée de FM seul, chez des patients atteints d'asthme	ATECTURA BREEZHALER : 150/160 mcg 1 f.p.j. et 150/320 mcg 1 f.p.j. FM : 400 mcg 1 f.p.j. et 800 mcg (400 mcg 2 f.p.j.) pris au moyen de l'inhalateur Twisthaler Salméterol-fluticasone à 50/500 mcg 2 f.p.j. Placebo	2216	47,9 ans (12 et 75)	Masculin : 41,7 % Féminin : 58,3 %
B2303	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, visant	ATECTURA BREEZHALER : 150/80 mcg 1 f.p.j. FM : 200 mcg 1 f.p.j. pris au moyen de l'inhalateur Twisthaler Placebo	802	45,6 ans (12 et 75)	Masculin : 39,2 % Féminin : 60,8 %

	à établir la supériorité d'ATECTURA BREEZHALER (faible dose de FM) sur le FM en faible dose, chez des patients atteints d'asthme				
--	--	--	--	--	--

FM : furoate de mométasone; f.p.j. : fois par jour; mcg : microgramme

Dans le cadre de l'étude B2301, l'inhalation 1 fois par jour d'ATECTURA BREEZHALER à 150/160 et à 150/320 microgrammes s'est révélée significativement plus efficace du point de vue statistique que celle du FM à raison de 400 microgrammes 1 fois par jour ou de 800 microgrammes par jour, respectivement, pour ce qui est d'améliorer le VEMS minimal et le score obtenu au questionnaire ACQ-7 sur la maîtrise de l'asthme entre le début et la 26^e semaine de l'étude (voir Tableau 8). Après 26 semaines de traitement, la différence estimée entre les traitements quant au VEMS minimal était de 132 mL (IC à 95 % : 88 à 176 mL) lors de la prise d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes 1 fois par jour comparativement à la prise du FM à 800 microgrammes, et de 211 mL (IC à 95 % : 167 à 255 mL) lors de la prise d'ATECTURA BREEZHALER à 150/160 microgrammes 1 fois par jour comparativement à la prise du FM à 400 microgrammes. À la 52^e semaine, la différence estimée entre les traitements quant au VEMS minimal était de 136 mL lors de la prise d'ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes 1 fois par jour comparativement à la prise du FM à 800 microgrammes par jour, et de 209 mL lors de la prise d'ATECTURA BREEZHALER à 150/160 microgrammes 1 fois par jour comparativement à la prise du FM à 400 microgrammes par jour. Les observations faites après 52 semaines concordaient avec celles notées après 26 semaines. À la 26^e semaine, le taux de réponse ACQ-7 (par définition, variation du score initial constituant une différence minimale cliniquement importante [DMCI] et score ACQ-7 $\geq 0,5$) a été plus élevé avec l'une et l'autre des doses d'ATECTURA BREEZHALER combinées (76,3 %) qu'avec les doses de 400 et de 800 microgrammes de FM combinées (69,7 %). Les observations faites après 52 semaines quant au taux de réponse ACQ-7 concordaient avec celles notées après 26 semaines.

Les résultats relatifs aux autres paramètres d'évaluation de l'efficacité, tels que le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen, le DEP moyen en soirée, le pourcentage de jours sans médication de secours et le pourcentage de jours sans symptôme, étaient généralement conformes et complémentaires aux résultats relatifs aux paramètres principal et secondaire clé. Dans l'ensemble, la proportion de patients ayant présenté des exacerbations de l'asthme a été moins marquée dans les groupes traités par ATECTURA BREEZHALER aux doses intermédiaire et élevée que dans les groupes qui avaient reçu les doses correspondantes de FM. L'inhalation 1 fois par jour d'ATECTURA BREEZHALER à 150/160 et à 150/320 microgrammes a permis de réduire la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves de 53 % et 35 %, respectivement, par rapport au FM administré à raison de 400 et de 800 microgrammes. ATECTURA BREEZHALER à 150/320 microgrammes administré 1 fois par jour s'est révélé comparable à l'association salmétérol/fluticasone à 50/500 milligrammes administrée 2 fois par jour pour réduire la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves.

Tableau 8. Paramètres principal et secondaire clé – Résultats à la 26^e semaine de l'étude B2301

Paramètres	ATECTURA BREEZHALER vs FM ¹		ATECTURA BREEZHALER vs SAL/PF ¹
	Dose intermédiaire (150/160 mcg 1 f.p.j.) vs dose intermédiaire (400 mcg 1 f.p.j.)	Dose élevée (150/320 mcg 1 f.p.j.) vs dose élevée (400 mcg 2 f.p.j.)	Dose élevée (150/320 mcg 1 f.p.j.) vs dose élevée (50/500 mcg 2 f.p.j.)
Paramètre principal			
<i>VEMS minimal²</i>			
Différence entre les traitements	211 mL	132 mL	36 mL
Valeur de <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,101
(IC à 95 %)	(167 à 255)	(88 à 176)	(-7 à 80)
Paramètre secondaire clé			
<i>Score ACQ-7</i>			
Différence entre les traitements	-0,248	-0,171	-0,054
Valeur de <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,214
(IC à 95 %)	(-0,334 à -0,162)	(-0,257 à -0,086)	(-0,140 à 0,031)

¹ FM : furoate de mométasone; f.p.j. : fois par jour; SAL/PF : association xinafoate de salmétérol / propionate de fluticasone; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

²VEMS 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

Dans le cadre de l'étude B2303, l'inhalation 1 fois par jour d'ATECTURA BREEZHALER à 150/80 s'est révélée significativement plus efficace du point de vue statistique que celle du FM à raison de 200 microgrammes 1 fois par jour pour ce qui est d'améliorer le VEMS minimal entre le début et la 12^e semaine de l'étude et le score obtenu au questionnaire ACQ-7 sur la maîtrise de l'asthme (Tableau 9). Après 12 semaines de traitement, la différence estimée entre les traitements quant au VEMS minimal était de 182 mL (IC à 95 % : 148 à 217 mL) lors de la prise d'ATECTURA BREEZHALER à 150/80 microgrammes 1 fois par jour comparativement à la prise du FM à 200 microgrammes. Le taux de réponse ACQ (par définition, variation du score initial constituant une DMCI et score ACQ ≥ 0,5) a été plus élevé avec ATECTURA BREEZHALER (74,7 %) qu'avec la dose de 200 de FM (64,9 %). Les résultats relatifs aux autres paramètres d'évaluation de l'efficacité, tels que le DEP matinal moyen, le DEP moyen en soirée, le pourcentage de jours sans médication de secours et le pourcentage de jours sans symptôme, étaient généralement conformes et complémentaires aux résultats relatifs aux paramètres principal et secondaire clé.

Tableau 9. Paramètres principal et secondaire clé – Résultats à la 12^e semaine de l'étude B2303

Paramètres	ATECTURA BREEZHALER à 150/80 mcg 1 f.p.j. (faible dose) vs FM* faiblement dosé (200 mcg 1 f.p.j.) Valeur de <i>p</i> (IC à 95 %)
Paramètre principal	
VEMS minimal à la 12 ^e semaine**	182 mL < 0,001 (148 à 217)
Paramètre secondaire clé	
Score ACQ-7	-0,218 < 0,001 (-0,293 à -0,143)

* FM : 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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale :

Association indacatérol et furoate de mométasone

Au cours d'études de toxicité de 13 semaines menées chez des rats et des chiens et 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.

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.

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. Des cas de déplétion lymphoïde, d'atrophie des glandes surrénales et d'augmentation du tissu adipeux de la moelle osseuse ont notamment été recensés lors des études chez le rat et le chien.

Carcinogénèse :

Indacatérol

On a évalué le pouvoir cancérigène de l'indacatérol dans le cadre d'une étude de deux ans menée chez des rats recevant le médicament par inhalation et d'une étude de six mois menée chez des souris transgéniques recevant le médicament par voie orale. Chez la rate, la hausse de fréquence de léiomyome ovarien bénin 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.

Furoate de mométasone

Pendant les études de cancérogénicité chez des souris et des rats, le furoate de mométasone administré par inhalation n'a pas entraîné de hausse statistiquement significative de la fréquence des tumeurs qui pourrait présenter un intérêt dans l'utilisation thérapeutique du médicament chez l'humain.

Génotoxicité :

Indacatérol

L'indacatérol 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.

Toxicité sur la reproduction et le développement :

L'association indacatérol / furoate de mométasone n'a pas été étudiée chez des animaux gravides. Les effets de chacun de ces composés administrés seuls sont présentés ci-dessous.

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 microgrammes inhalée quotidiennement par l'humain (compte tenu de l'ASC₀₋₂₄).

Bien que l'indacatérol n'ait pas nui à la performance de reproduction générale au cours d'une étude de fertilité chez des rats, la fertilité de la progéniture F1 exposés au médicament a été affectée pendant l'étude du développement périnatal et postnatal chez ces rongeurs. Après l'administration d'une dose de 1 mg/kg/jour d'indacatérol par voie sous-cutanée du 4^e au 20^e jour suivant la naissance, une diminution du nombre de rates de génération F1 gravides a été observée après l'accouplement.

Furoate de mométasone

À l'instar d'autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Après l'administration du médicament 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 et 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 microgrammes/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 et d'autres données chez l'animal ne témoignent d'aucun effet préoccupant du furoate de mométasone sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (gélules d'indacatérol en poudre pour inhalation à 75 mcg), numéro de contrôle de la présentation 178064, Novartis Pharma Canada Inc. (2 janvier 2015).
2. Monographie d'ASMANEX[®] Twisthaler[®] (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).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr ATECTURA^{MD} BREEZHALER^{MD}

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

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre ATECTURA BREEZHALER et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ATECTURA BREEZHALER.

Pourquoi utilise-t-on ATECTURA BREEZHALER ?

ATECTURA BREEZHALER est une préparation associant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI). Ce médicament sert à traiter l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans qui sont atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

Vous **devez** prendre ce médicament **seulement** si :

- votre asthme n'est pas bien maîtrisé par un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme (comme un CSI); ou si
- votre état exige un traitement jumelant un BALA et un CSI.

Vous **ne devez pas** prendre ce médicament :

- si votre asthme peut être traité par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action;
- si votre asthme peut être traité au moyen d'un CSI et par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action; ou
- pour soulager les symptômes soudains (aigus) de l'asthme (c'est-à-dire comme médicament de secours pour traiter les épisodes soudains de bronchospasme).

Comment ATECTURA BREEZHALER agit-il?

ATECTURA BREEZHALER contient deux ingrédients médicinaux :

- l'indacatérol – un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA)
- le furoate de mométasone – un corticostéroïde pour inhalation (CSI)

L'indacatérol fait 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, cet agent aide 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'ATECTURA BREEZHALER?

Ingrédients médicinaux : indacatérol (sous forme d'acétate) et furoate de mométasone

Ingrédients non médicinaux : gélatine et lactose monohydraté

ATECTURA BREEZHALER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules pour inhalation orale dosées à 150/80 microgrammes, à 150/160 microgrammes ou à 150/320 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate) et de furoate de mométasone

Ne pas utiliser ATECTURA BREEZHALER si :

- vous êtes allergique ou avez déjà eu une réaction allergique :
 - à l'indacatérol,
 - au furoate de mométasone,
 - à n'importe lequel des ingrédients d'ATECTURA BREEZHALER,
 - au lactose ou aux protéines du lait.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ATECTURA 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, comme :
 - des battements cardiaques trop rapides ou irréguliers (arythmie)
 - l'impression que votre cœur saute des battements ou en fait trop (palpitations)
 - votre muscle cardiaque ne reçoit pas assez de sang (ischémie myocardique)
 - une douleur dans la poitrine (angine)
 - une anomalie des signaux électriques appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- vous prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire;
- votre tension artérielle (« pression ») est trop basse ou trop élevée;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde ou une maladie de la glande thyroïde;
- vous avez des problèmes de glandes surrénales;
- vous souffrez de diabète (taux de sucre élevé dans le sang);
- vous avez des problèmes oculaires, comme la cataracte, une vision brouillée ou d'autres changements de la vision;
- vous prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- vous avez une infection fongique (du muguet) dans 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;

- votre asthme s'est aggravé en très peu de temps, une situation qui peut mettre la vie en danger;
- vous avez une allergie sévère au lactose ou aux protéines du lait.

Autres mises en garde :

Généralités : Lorsque les BALA sont utilisés seuls, en l'absence d'un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme. ATECTURA BREEZHALER renferme à la fois un BALA et un CSI. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont utilisés ensemble, il n'y a pas d'augmentation importante du risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme.

ATECTURA BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains (aigus) de l'asthme.

Vous devriez toujours avoir à portée de main un bronchodilatateur à courte durée d'action (inhalateur « de secours », comme le salbutamol) pour traiter les symptômes qui apparaissent soudainement. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur à courte durée d'action pour inhalation, communiquez avec votre médecin pour qu'il vous en prescrive un. Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin.

Cessez d'utiliser ATECTURA 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 avoir inhalé ATECTURA 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 d'utiliser ATECTURA BREEZHALER sans en parler d'abord à votre médecin. Communiquez **immédiatement** avec votre médecin si l'une des situations suivantes se produit :

- vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, une respiration sifflante, un serrement dans la poitrine ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements;
- vous utilisez une quantité de plus en plus grande de votre médicament de secours à action rapide.

Ces signes pourraient indiquer que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir, parlez-en à votre médecin. Celui-ci discutera avec vous des risques liés à l'emploi d'ATECTURA BREEZHALER et décidera si vous pouvez prendre ce médicament.

Allaitement : On ne sait pas si les ingrédients contenus dans ATECTURA BREEZHALER peuvent passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre ATECTURA BREEZHALER.

Risques de fractures osseuses : Si vous prenez ATECTURA BREEZHALER pendant une longue période, vous pourriez être plus vulnérable :

- aux fractures osseuses;
- à l'ostéoporose (fragilité des os).

Troubles oculaires : Les médicaments comme ATECTURA BREEZHALER peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

- des cataractes : opacité du cristallin, vision brouillée et douleur oculaire;
- le glaucome : hausse de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vue;
- la chorioretinopathie séreuse centrale : vision brouillée et autres changements de la vue.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si votre vision est brouillée ou que vous éprouvez d'autres problèmes de vision. Vous devez 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 épreuves de laboratoire : Votre médecin peut surveiller votre état de santé et vous faire passer des tests pour vérifier :

- le taux de potassium dans votre sang. Un faible taux de potassium, un état susceptible d'augmenter le risque d'arythmie cardiaque, a été observé chez des personnes qui prenaient des bêta-agonistes;
- le taux de sucre dans votre sang. Un taux de sucre élevé a été observé chez des personnes qui prenaient des bêta-agonistes. Cet état est particulièrement à surveiller si vous êtes diabétique.

Ralentissement de la croissance chez les adolescents : Tous les corticostéroïdes, surtout s'ils sont utilisés pendant de longues périodes, peuvent affecter la courbe de croissance normale des enfants et des adolescents. Vous pouvez discuter de cet effet potentiel du traitement avec votre médecin.

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 produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivant pourraient interagir avec ATECTURA BREEZHALER :

- les médicaments servant à traiter la dépression (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO]);
- tout médicament semblable à ATECTURA BREEZHALER (contenant des ingrédients semblables) utilisé pour traiter votre maladie pulmonaire. Leur emploi avec ATECTURA BREEZHALER peut faire augmenter le risque d'effets indésirables;
- les médicaments qui font baisser le taux de potassium dans le sang, y compris :
 - les diurétiques (qui servent à traiter l'hypertension, ou la « haute pression », comme l'hydrochlorothiazide);
 - d'autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines (qui servent à traiter les problèmes respiratoires, comme la théophylline), et les stéroïdes (p. ex., prednisolone);
- les bêtabloquants, des médicaments servant à traiter l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (p. ex., propranolol) ou le glaucome (p. ex., timolol);
- les médicaments servant à traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole ou itraconazole);
- les médicaments servant à traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir ou cobicistat);
- les médicaments qui allongent l'intervalle QT (signaux électriques du cœur).

Comment prendre ATECTURA BREEZHALER :

Important :

- Les gélules doivent être prises par inhalation orale seulement. ELLES NE DOIVENT PAS ÊTRE AVALÉES.
- ATECTURA BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains de l'asthme. Ayez toujours avoir à portée de main un inhalateur de secours pour traiter les symptômes qui apparaissent soudainement. Si vous n'avez pas d'inhalateur de secours, communiquez avec votre médecin pour qu'il vous en prescrive un.
- Prenez toujours ce médicament exactement comme le médecin vous a dit de le faire. Ne cessez pas de le prendre à moins d'indication contraire de votre médecin.
- Il est important que vous preniez ATECTURA BREEZHALER régulièrement, même si vous vous sentez bien et que vous n'avez pas de symptômes;
- Si votre asthme ne s'atténue pas ou s'il s'aggrave après le début du traitement par ATECTURA BREEZHALER, communiquez avec votre médecin.

ATECTURA BREEZHALER est offert en trois teneurs :

- 150/80 microgrammes
- 150/160 microgrammes
- 150/320 microgrammes

Votre médecin choisira la teneur qui convient à votre état.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents d'au moins 12 ans : Inhalez par la bouche le contenu d'une gélule chaque jour, environ à la même heure. Après chaque dose, rincez-vous la bouche à l'eau, mais **ne l'avalez pas**.

Mode d'emploi :

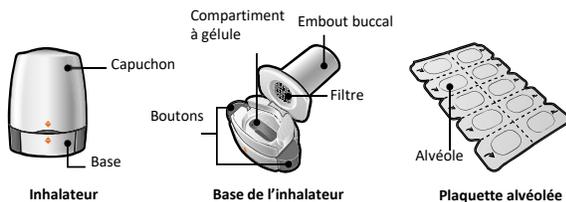
La section qui suit explique comment utiliser et nettoyer l'inhalateur ATECTURA BREEZHALER. Veuillez lire attentivement et suivre ce mode d'emploi.

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

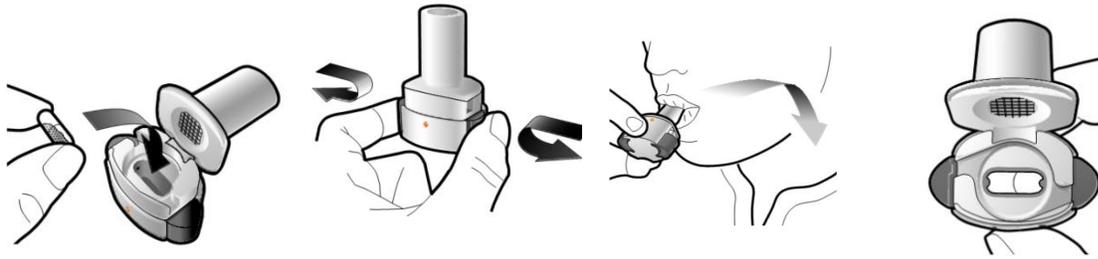
Si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou au pharmacien.

Contenu de l'emballage ATECTURA BREEZHALER :

- Un inhalateur
- Des plaquettes alvéolées renfermant des gélules ATECTURA BREEZHALER à utiliser avec l'inhalateur



Étapes :



Insérez

Percez et relâchez

**Inhalez
profondément**

**Vérifiez que la gélule
est vide**

1

2

3

Vérifiez



Étape 1a :
Retirez le capuchon



Étape 2a :
Percez la gélule une seule fois

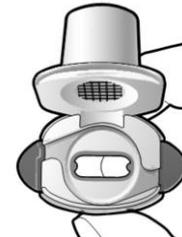
Tenez l'inhalateur à la verticale, embout buccal vers le haut.

Appuyez fermement sur les deux boutons en même temps.



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

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

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



Étape 2b :
Relâchez les boutons



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.



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.



Retirez la gélule vide

Jetez la gélule vide dans les ordures ménagères.

Refermez l'inhalateur et remettez le capuchon en place.

N'avez pas la gélule.

Étape 3d :

Rincez-vous la bouche

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



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 ATECTURA 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 ATECTURA BREEZHALER pour inhaler le contenu de la gélule ATECTURA BREEZHALER.
- N'utilisez pas l'inhalateur ATECTURA BREEZHALER pour inhaler d'autres médicaments qu'ATECTURA 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.

<p>Foire aux questions</p> <p>Que faire si je n’entends pas l’inhalateur ronronner pendant que j’inhale le médicament?</p> <p>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.</p> <p>Que dois-je faire s’il reste de la poudre dans la gélule?</p> <p>Vous n’avez pas inhalé toute la dose de médicament. Refermez l’inhalateur et répétez les étapes 3a à 3d.</p> <p>J’ai toussé après l’inhalation – est-ce grave?</p> <p>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.</p> <p>J’ai senti des petits morceaux de gélule sur ma langue – est-ce grave?</p> <p>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.</p>	<p>Nettoyez l’inhalateur</p> <p>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.</p>
	<p>Jetez l’inhalateur</p> <p>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.</p>

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez inhalé une trop grande quantité d’ATECTURA 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.

Le surdosage peut entraîner les symptômes suivants :

- fréquence cardiaque rapide
- tremblements
- impression que votre cœur saute des battements ou en fait trop
- battements cardiaques irréguliers ou rapides
- maux de tête
- nausées (maux de cœur)
- vomissements
- somnolence

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. N'inhalez jamais plus d'une dose par jour.

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

En prenant ATECTURA 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.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête
- mal de gorge ou douleur et irritation dans l'arrière-bouche et la gorge
- enrouement et changements dans la voix
- douleurs musculaires, osseuses ou articulaires
- spasmes musculaires
- démangeaisons
- éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X
PEU FRÉQUENT Œdème de Quincke : enflure, notamment de la langue, des lèvres, du visage et de la gorge			X
Muguet (infection à levures) : plaques blanches dans la bouche et sur la langue, mal de gorge		X	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : augmentation de la soif, fréquent besoin d'uriner,		X	

sécheresse de la peau, maux de tête, vision brouillée, fatigue			
Battements cardiaques rapides		X	
FRÉQUENCE INCONNUE Bronchospasme paradoxal (aggravation des symptômes respiratoires) : serrement dans la poitrine associé à la toux, aggravation soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante juste après l'inhalation d'ATECTURA BREEZHALER			X

Si vous avez des symptômes ou des effets secondaires incommodants 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/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- 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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

Pour en savoir plus sur ATECTURA 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 pour les patients. Pour vous procurer ce document, visitez le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant

(www.novartis.ca), le site Web du distributeur (www.valeopharma.com) ou téléphonez au 1-855-694-0151.

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

Dernière révision : 12 novembre 2021

Version Novartis : 21 avril 2023

ATECTURA et BREEZHALER sont des marques déposées.