

ENERZAIR BREEZHALER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Energair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mcg d'indacatérol (sous forme d'acétate), 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium et 160 mcg de furoate de mométasone.

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal de l'inhalateur contient 114 mcg d'indacatérol (sous forme d'acétate), 58 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 46 mcg de glycopyrronium et 136 mcg de furoate de mométasone.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 25 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule (poudre pour inhalation).

Gélule avec une coiffe verte transparente et un corps incolore transparent contenant une poudre blanche et portant le code produit « IGM150-50-160 » imprimé en noir au-dessus de deux lignes noires sur le corps de la gélule et le logo du produit imprimé en noir et entouré par une ligne noire sur la coiffe.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Energair Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour.

Il est recommandé d'administrer le traitement à la même heure de la journée chaque jour. Il peut être administré à n'importe quel moment de la journée. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (65 ans et plus) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Des précautions doivent être observées en cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, par conséquent il doit être utilisé chez ces patients seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Energair Breezhaler chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée uniquement. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur fourni à chaque nouvelle prescription (voir rubrique 6.6).

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une administration correcte du médicament. En cas de non-amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient n'avale pas le médicament au lieu de l'inhaler.

Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

Après inhalation, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avalier (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aggravation de la maladie

Ce médicament ne devra pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus de l'asthme, y compris les épisodes aigus de bronchospasme. Dans ces situations il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de l'asthme et les patients doivent consulter un médecin.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement sans demander l'avis d'un médecin, les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement par ce médicament. Si les patients ne ressentent pas une efficacité de leur le traitement, ils ne doivent pas l'interrompre mais consulter un médecin. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de l'asthme qui justifie une réévaluation du traitement. Une détérioration soudaine et progressive des symptômes de l'asthme peut potentiellement engager le pronostic vital et nécessiter une consultation médicale en urgence.

Hypersensibilité

Des réactions immédiates d'hypersensibilité ont été observées après l'administration de ce médicament. En cas d'apparition de signes évocateurs de réactions allergiques, en particulier un angioedème (incluant des difficultés respiratoires ou des troubles de la déglutition, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou une éruption cutanée, le traitement doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être instauré.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'administration de ce médicament peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.

Effets cardiovasculaires

Comme d'autres médicaments contenant des agonistes bêta-2-adrénrgiques, ce médicament peut induire chez certains patients un effet cardiovasculaire cliniquement significatif se traduisant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes. Si de tels effets se produisent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (coronaropathie, infarctus aigu du myocarde, arythmies cardiaques, hypertension), des antécédents de convulsion ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Les patients ayant un angor instable, un antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 12 derniers mois, une insuffisance ventriculaire gauche de classe NYHA III/IV (New York Heart Association), une arythmie, une hypertension non contrôlée, une maladie cérébrovasculaire ou un antécédent de syndrome du QT long et les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ont été exclus des études du programme de développement clinique de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone. Par conséquent, les données concernant la sécurité d'emploi dans ces populations sont considérées comme inconnues.

Si des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Les bêta 2 agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les associations de substances actives contenant des LABA telles qu'Enerzair Breezhaler doivent par conséquent être utilisés avec prudence chez les patients ayant un allongement de l'intervalle QT connu ou suspecté ou chez les patients traités par des médicaments ayant un effet sur l'intervalle QT.

Hypokaliémie avec les bêta-agonistes

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant un asthme sévère, les effets hypokaliémisants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition au risque d'arythmies cardiaques (voir rubrique 4.5).

Aucun cas d'hypokaliémie significative n'a été observé dans les études cliniques de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone à la dose thérapeutique recommandée.

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes et de corticoïdes peut induire une augmentation de la glycémie. La glycémie doit être plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques dès l'instauration du traitement.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète de type I ou un diabète de type II insuffisamment contrôlé.

Effets anticholinergiques liés au glycopyrronium

Comme les autres médicaments anticholinergiques, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m²) ou en phase terminale sous dialyse, la prudence est requise (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Prévention des infections oropharyngées

Afin de réduire le risque d'infection oropharyngée à candida, il sera recommandé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou de se brosser les dents après l'inhalation de chaque dose.

Effets systémiques liés à la corticothérapie

Les effets systémiques liés aux corticoïdes inhalés peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses pendant de longues périodes. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec une corticothérapie orale et les effets peuvent varier d'un patient à l'autre et selon les différentes préparations de corticoïdes.

Les effets systémiques possibles peuvent inclure un syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et, plus rarement, des troubles psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez les enfants). Il est donc important que la dose de corticoïde inhalé soit ajustée à la plus faible dose avec laquelle un contrôle efficace de l'asthme est maintenu.

Des troubles visuels peuvent être rapportés avec l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques (y compris par voie intranasale, inhalée et intraoculaire). Les patients présentant des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles visuels, doivent être orientés vers un ophtalmologue pour une évaluation des causes possibles des troubles visuels, qui peuvent inclure une cataracte, un glaucome ou des affections rares telles qu'une chorioretinopathie séreuse centrale (CSCR) qui a été rapportée après l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

Ce médicament doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou chez les patients présentant des infections chroniques ou non traitées.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite avec l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone. Les informations sur les interactions potentielles sont basées sur le potentiel de chacun de ses composants administrés en monothérapie.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme d'autres médicaments contenant un agoniste bêta-2-adrénergique, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car les effets éventuels de ces médicaments sur l'intervalle QT peuvent être potentialisés. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement hypokaliémiant

L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des bêta-2-agonistes. Ce médicament ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants sauf nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère nécessaire, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P

L'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) n'a pas d'impact sur la sécurité d'emploi des doses thérapeutiques d'Energair Breezhaler.

L'inhibition des voies de métabolisation et d'élimination de l'indacatérol (le CYP3A4 et la P-gp) ou du furoate de mométasone (le CYP3A4) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique de l'indacatérol ou du furoate de mométasone.

Compte tenu des très faibles concentrations plasmatiques atteintes après inhalation d'une dose, la survenue d'interactions cliniquement significatives avec le furoate de mométasone est peu probable. Cependant, l'exposition systémique du furoate de mométasone peut être augmentée en cas d'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, neflénavir, ritonavir, cobicistat).

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, la cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) du glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

Autres médicaments antimuscariniques de longue durée d'action et agonistes bêta-2-adrénergiques de longue durée d'action

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments contenant des médicaments antimuscariniques de longue durée d'action ou des agonistes bêta-2-adrénergiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée en raison de la potentialisation du risque d'effets indésirables (voir rubriques 4.8 et 4.9).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation d'Energair Breezhaler ou de ses composants individuels (indacatéerol, glycopyrronium et furoate de mométasone) chez la femme enceinte sont insuffisantes pour déterminer s'il existe un risque.

L'indacatéerol et le glycopyrronium n'ont pas été tératogènes chez le rat et le lapin après administration respectivement par voie sous-cutanée ou par voie inhalée (voir rubrique 5.3). Dans les études de reproduction chez des souris, des rates et des lapines gravides, le furoate de mométasone a augmenté les malformations fœtales et diminué la survie et la croissance des fœtus.

Comme les autres médicaments contenant des agonistes bêta-2-adrénergiques, l'indacatéerol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

Ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de l'indacatéerol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone dans le lait maternel, ni sur les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. D'autres corticoïdes inhalés similaires au furoate de mométasone passent dans le lait maternel. L'indacatéerol, le glycopyrronium et le furoate de mométasone ont été détectés dans le lait de rates allaitantes. Le glycopyrronium a atteint des concentrations jusqu'à 10 fois plus élevées dans le lait des rates allaitantes que dans le sang des mères après administration intraveineuse.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sur 52 semaines ont été de l'asthme (exacerbations) (41,8%), une rhinopharyngite (10,9%), des infections des voies respiratoires hautes (5,6%) et des céphalées (4,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA (Tableau 1). La fréquence indiquée des effets indésirables est basée sur l'étude IRIDIUM. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la classification suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infections des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Candidose*1	Fréquent
	Infection urinaire*2	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*3	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie*4	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*5	Fréquent
Affections oculaires	Cataracte	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie*6	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme (exacerbation)	Très fréquent
	Douleur oropharyngée*7	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastroentérite*8	Fréquent
	Sécheresse buccale*9	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*10	Peu fréquent
	Prurit*11	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique*12	Fréquent
	Contractions musculaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
<p>* Représente un groupe de termes préférentiels :</p> <p>1 Candidose buccale, candidose oropharyngée.</p> <p>2 Bactériurie asymptomatique, bactériurie, cystite, urétrite, infection urinaire, infection urinaire virale.</p> <p>3 Éruption médicamenteuse, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, urticaire.</p> <p>4 Augmentation de la glycémie, hyperglycémie.</p> <p>5 Céphalées, céphalées de tension.</p> <p>6 Tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie.</p> <p>7 Odynophagie, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge.</p> <p>8 Gastrite chronique, entérite, gastrite, gastroentérite, inflammation gastro-intestinale.</p> <p>9 Sécheresse buccale, sécheresse de la gorge.</p> <p>10 Éruption médicamenteuse, éruption cutanée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse.</p> <p>11 Prurit oculaire, prurit, prurit génital.</p> <p>12 Dorsalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique diffuses, myalgie, cervicalgie.</p>		

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une surveillance et un traitement symptomatique sont préconisés en cas de suspicion de surdosage.

En cas de surdosage les signes, symptômes ou effets indésirables attendus sont ceux associés à l'activité pharmacodynamique des composants individuels (par exemple, tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression oculaire [provoquant une douleur, des troubles de la vision ou une rougeur de l'œil], constipation ou dysuries, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien).

L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée pour traiter les effets bêta-2-adrénergiques, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, adrénériques en association avec des anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL12

Mécanisme d'action

Ce médicament est une association d'indacatérol, un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), de glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA), et de furoate de mométasone, un corticoïde de synthèse inhalé (CSI).

Indacatérol

Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes, incluant l'indacatérol, sont liés au moins en partie à l'augmentation des taux d'adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique), qui entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce localement dans les poumons un effet bronchodilatateur. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant un niveau d'activité nanomolaire. Dans les bronches humaines isolées, l'indacatérol a un délai d'action rapide et une longue durée d'action.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénériques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1-adrénergiques soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénériques.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur dilatation. Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 à 5 fois plus élevée pour les récepteurs M3 et M1 humains que pour les récepteurs M2 humains. Son délai d'action est rapide, selon les valeurs des constantes d'association et de dissociation aux récepteurs et le délai d'action après une inhalation, observés dans les études cliniques. La longue durée d'action peut être attribuée en partie à la persistance des taux de substance active dans les poumons, comme en témoigne la demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium qui apparaît prolongée après une inhalation avec l'inhalateur, par rapport à une administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Furoate de mométasone

Le furoate de mométasone est un corticoïde de synthèse ayant une affinité élevée pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des propriétés anti-inflammatoires locales. *In vitro*, le furoate de mométasone inhibe la libération des leucotriènes par les leucocytes de patients allergiques. Sur culture cellulaire, le furoate de mométasone exerce une puissante inhibition de la synthèse et de la libération d'IL-1, IL-5, IL-6 et de TNF-alpha. Il exerce également une puissante inhibition de la production de leucotriènes et de cytokines Th2, IL-4 et IL-5, par les lymphocytes T CD4+ humains.

Effets pharmacodynamiques

Le profil de réponse pharmacodynamique de ce médicament est caractérisé par un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'administration et un effet maintenu sur l'intervalle de 24 h entre les doses.

Le profil de réponse pharmacodynamique est par ailleurs caractérisé par une augmentation moyenne du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) de 172 ml après l'inhalation d'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour comparé au salmétérol/fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour.

Il n'a pas été observé de signes évoquant un échappement thérapeutique sur la fonction pulmonaire avec Enerzair Breezhaler au cours du temps.

Intervalle QTc

L'effet de ce médicament sur l'intervalle QTc n'a pas été évalué dans une étude approfondie de l'intervalle QT (TQT). Concernant le furoate de mométasone, aucune propriété d'allongement de l'intervalle QTc n'est connue.

Efficacité et sécurité cliniques

Comparaison d'Enerzair Breezhaler aux associations fixes de LABA/CSI

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enerzair Breezhaler chez des patients adultes présentant un asthme persistant ont été évaluées dans l'étude de phase III randomisée, en double aveugle (IRIDIUM). L'étude IRIDIUM était une étude de 52 semaines évaluant Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour (N = 620) et 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour (N = 619) comparé à l'indacatérol/furoate de mométasone respectivement 125 mcg/127,5 mcg une fois par jour (N = 617) et 125 mcg/260 mcg une fois par jour (N = 618). Un troisième bras contrôle actif a inclus des patients traités par le salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour (N = 618). Tous les patients devaient présenter un asthme symptomatique (score ACQ-7 \geq 1,5) et ils recevaient un traitement associant un corticoïde de synthèse par voie inhalée (CSI) à dose moyenne ou forte et un LABA depuis au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude. L'âge moyen était de 52,2 ans. Lors de la sélection, 99,9 % des patients rapportaient un antécédent d'exacerbation au cours de l'année précédente. Lors de l'inclusion dans l'étude, les traitements de l'asthme les plus fréquemment rapportés étaient un CSI à dose moyenne en association avec un LABA (62,6 %) et un CSI à dose forte en association avec un LABA (36,7 %).

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité soit d'Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour sur l'indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/127,5 mcg une fois par jour soit d'Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour sur l'indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/260 mcg une fois par jour en termes de VEMS résiduel à la semaine 26.

Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour a montré des améliorations statistiquement significatives du VEMS résiduel à la semaine 26 comparé à l'indacatérol/furoate de mométasone à la dose correspondante. Des améliorations cliniquement significatives de la fonction respiratoire (variation du VEMS résiduel à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, débit expiratoire de pointe matinal et du soir) ont également été observées comparé au salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour. Les observations à la semaine 52 étaient cohérentes avec celles de la semaine 26 (voir Tableau 2).

Tous les groupes de traitement ont montré des améliorations cliniquement significative du score ACQ-7 à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, en revanche, il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives entre les groupes. La variation moyenne du score ACQ-7 à la semaine 26 (critère principal d'évaluation secondaire) et à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a été d'environ -1 dans tous les groupes de traitement. Les taux de réponse ACQ-7 (la réponse étant définie comme une diminution du score \geq 0,5) à différents temps d'évaluations sont décrits dans le Tableau 2.

Les exacerbations étaient un critère d'évaluation secondaire (ne faisant pas partie de la stratégie de test confirmatoire). Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour a montré une réduction du taux annuel d'exacerbations comparé au salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour et à l'indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/260 mcg une fois par jour (voir Tableau 2).

Les résultats des critères d'évaluation les plus cliniquement pertinents sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 2 Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires de l'étude IRIDIUM aux semaines 26 et 52

Critère d'évaluation	Temps d'évaluation/ Durée	Enerzair Breezhaler ¹ versus IND/MF ²	Enerzair Breezhaler ¹ versus SAL/FP ³
Fonction respiratoire			
<i>VEMS résiduel⁴</i>			
Différence entre les traitements Valeur de p (IC à 95 %)	Semaine 26 (critère d'évaluation principal)	65 ml < 0,001 (31 ; 99)	119 ml < 0,001 (85 ; 154)
	Semaine 52	86 ml < 0,001 (51 ; 120)	145 ml < 0,001 (111 ; 180)
<i>Débit expiratoire de pointe (DEP) moyen matinal</i>			
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Semaine 52*	18,7 l/min (13,4 ; 24,1)	34,8 l/min (29,5 ; 40,1)
<i>Débit expiratoire de pointe (DEP) moyen du soir</i>			
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Semaine 52*	17,5 l/min (12,3 ; 22,8)	29,5 l/min (24,2 ; 34,7)

Symptômes			
<i>Répondeurs ACQ (pourcentage de patients obtenant une différence minimale cliniquement significative (DMCS) par rapport à l'inclusion avec un score ACQ ≥ 0,5)</i>			
Pourcentage	Semaine 4	66 % versus 63 %	66 % versus 53 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,21 (0,94 ; 1,54)	1,72 (1,35 ; 2,20)
Pourcentage	Semaine 12	68 % versus 67 %	68 % versus 61 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,11 (0,86 ; 1,42)	1,35 (1,05 ; 1,73)
Pourcentage	Semaine 26	71 % versus 74 %	71 % versus 67 %
Odds ratio (IC à 95 %)		0,92 (0,70 ; 1,20)	1,21 (0,93 ; 1,57)
Pourcentage	Semaine 52	79 % versus 78 %	79 % versus 73 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,10 (0,83 ; 1,47)	1,41 (1,06 ; 1,86)
Taux annuel d'exacerbations de l'asthme			
<i>Exacerbations modérées ou sévères</i>			
AR	Semaine 52	0,46 versus 0,54	0,46 versus 0,72
RR** (IC à 95 %)	Semaine 52	0,85 (0,68 ; 1,04)	0,64 (0,52 ; 0,78)
<i>Exacerbations sévères</i>			
AR	Semaine 52	0,26 versus 0,33	0,26 versus 0,45
RR** (IC à 95 %)	Semaine 52	0,78 (0,61 ; 1,00)	0,58 (0,45 ; 0,73)
* Valeur moyenne pour la durée du traitement.			
** RR < 1,00 en faveur de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone.			
1 Enerzair Breezhaler ; 114 mcg/46 mcg/136 mcg od.			
2 IND/MF : indacatérol/furoate de mométasone ; dose forte : 125 mcg/260 mcg od.			
La dose de furoate de mométasone 136 mcg dans Enerzair Breezhaler est comparable à la dose de furoate de mométasone 260 mcg dans l'indacatérol/furoate de mométasone.			
3 SAL/FP : salmétérol/propionate de fluticasone ; dose forte : 50 mcg/500 mcg bid (dose nominale).			
4 VEMS résiduel : la moyenne de deux valeurs du VEMS mesuré à 23 heures 15 min et 23 heures 45 min après la dose du soir.			
Le critère d'évaluation principal (VEMS résiduel à 26 semaines) et le critère secondaire majeur (score ACQ-7 à la semaine 26) faisaient partie de la stratégie de test confirmatoire et ainsi étaient contrôlés pour multiplicité. Les autres critères ne faisaient pas partie de la stratégie de test confirmatoire.			
RR = rapport des taux ; AR = taux annuel			
od = une fois par jour ; bid = deux fois par jour			

Comparaison en ouvert d'Enerzair Breezhaler à l'administration concomitante de salmétérol/fluticasone + tiotropium

Une étude (ARGON) de non-infériorité, randomisée, contrôlée versus traitement actif, partiellement en aveugle a été menée. Elle a comparé l'administration d'Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour (N=476) et 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour (N=474) à l'administration concomitante de salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour + tiotropium 5 mcg une fois par jour (N=475) sur une période de 24 semaines de traitement.

Enerzair Breezhaler a démontré une non-infériorité par rapport au salmétérol/fluticasone + tiotropium sur le critère principal (modification par rapport à l'inclusion du questionnaire de qualité de vie de l'asthme [AQLQ-S]), chez des patients précédemment symptomatiques traités par CSI et LABA avec une différence de 0,073 (limite de confiance unilatérale inférieure de 97,5% : -0,027).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après inhalation d'Enerzair Breezhaler, le temps médian jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone est d'environ respectivement 15 minutes, 5 minutes et 1 heure.

Sur la base des données d'études *in vitro*, la dose de chacun des composants en monothérapie délivrée au poumon devrait être similaire avec l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone et avec les produits en monothérapie. L'exposition plasmatique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone à l'état d'équilibre après l'inhalation de l'association est similaire à l'exposition systémique après l'inhalation de maléate d'indacatérol, de glycopyrronium ou de furoate de mométasone en monothérapie.

Après inhalation de l'association, la biodisponibilité absolue est estimée à environ 45 % pour l'indacatérol, 40 % pour le glycopyrronium et moins de 10 % pour le furoate de mométasone.

Indacatérol

Les concentrations d'indacatérol augmentent en cas d'administrations quotidiennes répétées. L'état d'équilibre est atteint en 12 à 14 jours. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 60 mcg à 480 mcg (dose délivrée), du 1^{er} au 14^{ème} jour était de 2,9 à 3,8. L'exposition systémique est le résultat combiné d'une absorption pulmonaire et d'une absorption gastro-intestinale. Environ 75 % de l'exposition systémique sont dus à l'absorption pulmonaire et environ 25 % à l'absorption gastro-intestinale.

Glycopyrronium

Environ 90 % de l'exposition systémique après l'inhalation sont dus à l'absorption pulmonaire et 10 % à l'absorption gastro-intestinale. La biodisponibilité absolue du glycopyrronium administré par voie orale est estimée à environ 5 %.

Furoate de mométasone

Les concentrations de furoate de mométasone augmentent en cas d'administrations quotidiennes répétées à l'aide de l'inhalateur Breezhaler. L'état d'équilibre est atteint en 12 jours. Le taux d'accumulation moyen du furoate de mométasone, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 68 mcg à 136 mcg sous forme de l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone, du 1^{er} au 14^{ème} jour était de 1,28 à 1,40.

Après administration orale de furoate de mométasone, la biodisponibilité systémique orale absolue du furoate de mométasone est estimée comme étant très faible (< 2 %).

Distribution

Indacatérol

Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution (V_d) de l'indacatérol est compris entre 2 361 et 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* a été respectivement comprise entre 94,1 % et 95,3 % et entre 95,1 % et 96,2 %.

Glycopyrronium

Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale (V_{z}) est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale ($V_{z/F}$) est de 7,310 litres, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 ng/ml. Ces concentrations sont au moins 6 fois plus élevées que les concentrations maximales moyennes à l'état d'équilibre atteintes dans le plasma après administration de la dose de 44 mcg une fois par jour.

Furoate de mométasone

Après administration intraveineuse en bolus, le V_d est de 332 litres. La liaison du furoate de mométasone aux protéines *in vitro* est élevée, entre 98 % et 99 % aux concentrations de 5 à 500 ng/ml.

Biotransformation

Indacatérol

Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME chez l'homme (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale du médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Les autres métabolites identifiés étaient un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés.

Les études *in vitro* ont indiqué que l'UGT1A1 est la seule isoforme de l'UGT métabolisant l'indacatérol en O-glycuroconjugué phénolique. Les métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

In vitro, l'isoforme UGT1A1 contribue de façon majeure à la clairance métabolique de l'indacatérol. Néanmoins, une étude clinique conduite dans des populations ayant des génotypes UGT1A1 différents a montré que l'exposition systémique de l'indacatérol n'a pas été significativement modifiée par le génotype UGT1A1.

Glycopyrronium

Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Il n'a pas été retrouvé de métabolite spécifique à l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées.

Les études *in vitro* ont montré que de nombreuses isoenzymes de CYP contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. L'hydrolyse en M9 est probablement catalysée par des cholinestérases.

Après inhalation, l'exposition systémique du M9 a été en moyenne du même ordre de grandeur que l'exposition de la molécule mère. Étant donné que les études *in vitro* n'ont pas montré de métabolisme pulmonaire et que le M9 a une importance mineure dans la circulation (environ 4 % de la C_{max} et de l'ASC de la molécule mère) après administration intraveineuse, il est probable que le M9 soit formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium inhalée par voie orale par hydrolyse pré-systémique et/ou métabolisme de premier passage. Après l'inhalation comme après l'administration intraveineuse, seules des quantités infimes de M9 sont retrouvées dans les urines ($\leq 0,5$ % de la dose). Des glycuconjugés et/ou des sulfoconjugés du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium d'aucune des isoenzymes du cytochrome P450 étudiées ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Furoate de mométasone

La portion d'une dose de furoate de mométasone inhalée qui est avalée et ensuite absorbée par le tractus gastro-intestinal se transforme, après avoir subi un métabolisme important, en plusieurs métabolites. Aucun métabolite majeur n'est détecté dans le plasma. Dans les microsomes hépatiques humains, le furoate de mométasone est métabolisé par le CYP3A4.

Élimination

Indacatérol

Dans les études cliniques qui incluaient un recueil d'urines, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 18,8 à 23,3 litres/heure, il apparaît que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 6 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol systémique.

Dans une étude ADME conduite chez l'homme avec l'indacatérol administré par voie orale, l'excrétion fécale était prédominante par rapport à l'élimination par voie urinaire. L'indacatérol a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés d'indacatérol (23 % de la dose). L'équilibre de masse a été complet avec ≥ 90 % de la dose retrouvée dans les excréta.

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 14 jours.

Glycopyrronium

Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [3H], l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile. Ainsi, l'équilibre de masse a été presque complet.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance extra-rénale, mais la majorité de l'élimination extra-rénale semble être due au métabolisme.

La clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 20 % de la dose a été retrouvée sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un passage du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Furoate de mométasone

Après administration intraveineuse en bolus, le furoate de mométasone a une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4,5 heures. Une dose radiomarquée inhalée par voie orale est principalement excrétée dans les fèces (74 %) et dans une moindre mesure dans les urines (8 %).

Interactions

L'administration concomitante d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone, inhalés par voie orale, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'une ou l'autre des substances actives, à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients asthmatiques après l'inhalation d'Enerzair Breezhaler n'a pas mis en évidence d'effet significatif de l'âge, du sexe, du poids, du tabagisme, du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à l'inclusion et du VEMS à l'inclusion sur l'exposition systémique de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone n'a pas été évalué dans des études spécifiques avec Enerzair Breezhaler. Dans une analyse pharmacocinétique de population, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'a pas été une covariable statistiquement significative pour l'exposition systémique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone après l'administration d'Enerzair Breezhaler chez des patients asthmatiques.

Étant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale de l'indacatérol et du furoate de mométasone, les effets de l'insuffisance rénale sur l'exposition systémique n'ont pas été étudiés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique du glycopyrronium administré en monothérapie. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_T) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium chez des patients asthmatiques après l'administration d'Enerzair Breezhaler, l'ASC_{0-24 h} a augmenté de 27 % ou diminué de 19 % chez les patients avec un DFG absolu de respectivement 58 ou 143 ml/min comparativement à un patient avec un DFG absolu de 93 ml/min. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium chez des patients

atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive présentant une insuffisance rénale légère et modérée (DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), le glycopyrronium peut être utilisé à la dose recommandée.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone après administration d'Energair Breezhaler n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, des études ont été conduites avec l'indacatérol et le furoate de mométasone en monothérapie (voir rubrique 4.2).

Indacatérol

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la C_{max} ou de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations d'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'a pas été observé de différence dans la liaison aux protéines entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Furoate de mométasone

Une étude a évalué l'administration d'une dose unique inhalée de 400 mcg de furoate de mométasone à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (N = 4), modérée (N = 4) et sévère (N = 4). Les résultats ont montré que seulement 1 ou 2 patients de chaque groupe ont présenté des concentrations plasmatiques maximales décelables de furoate de mométasone (allant de 50 à 105 pcg/ml). Les concentrations plasmatiques maximales observées semblent augmenter avec la sévérité de l'insuffisance hépatique. Toutefois, les chiffres des taux décelables (la limite inférieure de quantification de la méthode de dosage était de 50 pcg/ml) étaient peu nombreux.

Autres populations particulières

Il n'existe pas de différences majeures en termes d'exposition systémique totale (ASC) de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone entre les patients japonais et caucasiens. Les données pharmacocinétiques disponibles dans les autres groupes ethniques sont insuffisantes. L'exposition systémique totale (ASC) du glycopyrronium peut être jusqu'à 1,8 fois plus élevée chez les patients asthmatiques avec un faible poids corporel (35 kg) et jusqu'à 2,5 fois plus élevée chez les patients asthmatiques avec un faible poids corporel (35 kg) et un faible DFG absolu (45 ml/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été mené d'études chez l'animal avec l'association d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone. Les évaluations non cliniques de chaque monothérapie et des associations indacatérol/mométasone et indacatérol/glycopyrronium sont présentées ci-après.

Indacatérol

Chez le chien, les effets sur le système cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des atteintes myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène.

La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la femelle ratte concordent avec les observations similaires rapportées pour d'autres agonistes bêta-2 adrénergiques. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris.

Tous ces effets sont survenus avec des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration sous-cutanée dans une étude chez le lapin, les effets indésirables de l'indacatérol sur la grossesse et le développement embryo-fœtal n'ont été observés qu'à des doses plus de 500 fois supérieures à celles obtenues après l'inhalation quotidienne de 150 mcg chez l'homme (sur la base de l'ASC_{0-24 h}).

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de femelles rat gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude du développement péri- et post-natal chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement par l'indacatérol. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Glycopyrronium

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Les données publiées pour le glycopyrronium chez l'animal n'indiquent aucune toxicité sur la reproduction. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat.

Furoate de mométasone

Tous les effets observés sont caractéristiques de la classe des glucocorticoïdes et correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Le furoate de mométasone n'a pas montré d'activité génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Dans les études de carcinogénicité chez la souris et le rat, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs avec le furoate de mométasone inhalé.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Les effets observés ont été l'apparition de hernies ombilicales chez le rat, de fentes palatines chez la souris et d'agénésies de la vésicule biliaire, de hernies ombilicales et de flexions des pattes avant chez les lapins. Il a également été observé une baisse de la prise de poids chez les mères, des effets sur la croissance fœtale (poids fœtal plus faible et/ou retard d'ossification) chez le rat, le lapin et la souris, ainsi qu'une diminution de la survie de la progéniture chez la souris. Dans les études sur la fonction de reproduction, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone, à la dose de 15 mcg/kg, a entraîné un allongement de la gestation ainsi que des difficultés de mise bas avec une réduction de la survie et du poids de la progéniture.

Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la mométasone peut présenter un risque pour les eaux de surface (voir rubrique 6.6).

Association de l'indacatérol et du glycopyrronium

Les observations issues des études de sécurité non clinique de l'indacatérol/glycopyrronium ont été cohérentes avec les effets pharmacologiques connus des composants indacatérol ou glycopyrronium administrés en monothérapie.

L'effet de l'association indacatérol/glycopyrronium sur la fréquence cardiaque a augmenté en intensité et en durée comparativement à celui observé avec chacun des composants administrés en monothérapie.

Une diminution des intervalles électrocardiographiques et une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ont également été observés. L'indacatérol administré seul à des chiens ou dans le cadre de l'association indacatérol/glycopyrronium a été associé à une incidence similaire des atteintes myocardiques.

Association de l'indacatérol et du furoate de mométasone

Les observations réalisées au cours des études de toxicité par voie inhalée de 13 semaines sont principalement attribuables au composant furoate de mométasone et elles correspondent aux effets pharmacologiques caractéristiques des glucocorticoïdes. Des augmentations de la fréquence cardiaque associées à l'indacatérol ont été observées chez le chien après l'administration d'indacatérol/furoate de mométasone ou d'indacatérol seul.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Carraghénanes
Chlorure de potassium
Oxyde de fer jaune (E172)
Carmin d'indigo (E132)
Eau purifiée

Encre d'impression

Eau purifiée
Oxyde de fer noir (E172)
Alcool isopropylique
Propylène glycol (E1520)
Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons presseur sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes prédécoupées unitaires (PA/Aluminium/PVC//Aluminium). Chaque plaquette contient 10 gélules.

Boîte unitaire contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 gélules et 1 inhalateur.

Conditionnements multiples contenant 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules et 15 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'utiliser l'inhalateur fourni à chaque nouvelle prescription. L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

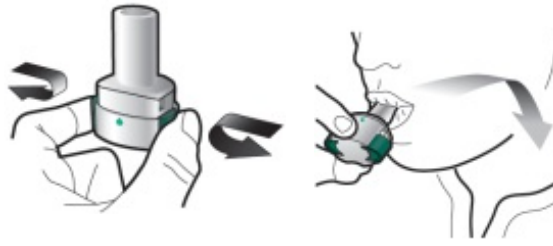
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

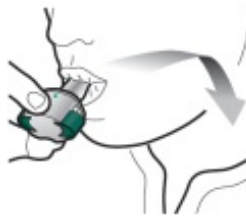
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Enerzair Breezhaler.



Insérer



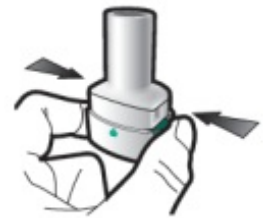
Percer et relâcher



Inhaler profondément



Vérifier que la gélule est vide





Étape 1a :

Retirer le capuchon

Étape 2a :

Percer la gélule une seule fois

Tenir l'inhalateur en position verticale.

Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.

Étape 3a :

Expirer à fond

Ne pas souffler dans l'embout buccal.

Vérifier que la gélule est vide

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

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3d.



Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.
Percer la gélule une seule fois.



**Poudre
restante**

Vide

Étape 1b :

Ouvrir l'inhalateur



Étape 2b :

Relâcher les boutons latéraux

Étape 3b :

Inhaler le médicament profondément

Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration.

Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.

Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.



Inspirer rapidement et aussi profondément que possible.
Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.
Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.



Étape 1c :

Extraire une gélule

Détacher une alvéole de la plaquette.

Retirer la pellicule de l'alvéole et sortir la gélule.

Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.

Ne pas avaler la gélule.



Étape 3c :

Retenir sa respiration

Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.

Étape 3d :

Se rincer la bouche

Se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose et recracher.

Retirer la gélule vide

Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.

Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.



Étape 1d :

Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

Informations importantes

- Les gélules d'Energair Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules d'Energair Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur d'Energair Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.



Étape 1e :
Fermer l'inhalateur

Votre boîte d'Energair Breezhaler contient :

- Un inhalateur Energair Breezhaler
- Une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune 10 gélules d'Energair Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur



Questions fréquentes

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule ?

La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3d.

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

Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3d.

Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important ?

Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important ?

Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

Nettoyage de l'inhalateur

Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Élimination de l'inhalateur après utilisation

Chaque inhalateur doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/20/1438/001
EU/1/20/1438/002
EU/1/20/1438/004
EU/1/20/1438/005

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

Date de première autorisation : 03 juillet 2020
Date du dernier renouvellement : 14 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20.11.2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<https://www.ema.europa.eu>.