

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

Pr **ONBREZ® BREEZHALER®**

Gélules de maléate d'indacatérol en poudre pour inhalation

75 mcg d'indacatérol

Les gélules ONBREZ BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur
ONBREZ BREEZHALER fourni

Bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
5 décembre 2011

Date de révision :
March 11, 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245077

ONBREZ et BREEZHALER sont des marques déposées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLE DE MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu	12
9.3 Interactions médicament-médicament.....	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action.....	15
10.2 Pharmacodynamie	15

10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	21
14.2	Résultats de l'étude.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ONBREZ BREEZHALER (maléate d'indacatérol) est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

- ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué pour le soulagement des symptômes soudains et intenses de MPOC.
- ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué dans l'asthme. L'innocuité et l'efficacité d'ONBREZ BREEZHALER dans l'asthme n'ont pas été établies.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les insuffisants rénaux. On ne dispose toutefois d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

1.1 Enfants

Pédiatrie (moins de 18 ans) : ONBREZ BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

ONBREZ BREEZHALER est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement d'entretien à long terme antiasthmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un autre BALA (salmétérol) à celle d'un placebo en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui prenaient du salmétérol. On estime qu'il s'agit là d'un effet de classe des BALA, dont fait partie le maléate d'indacatérol, principe actif d'ONBREZ BREEZHALER.

ONBREZ BREEZHALER n'est indiqué que dans la MPOC. L'innocuité et l'efficacité d'ONBREZ BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les insuffisants rénaux. On ne dispose toutefois d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

ONBREZ BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'ONBREZ BREEZHALER est l'inhalation, 1 fois/jour, du contenu d'une gélule à 75 mcg au moyen de l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER.

4.3 Administration

ONBREZ BREEZHALER doit être pris à peu près à la même heure chaque jour par inhalation orale. On doit toujours inhaler ONBREZ BREEZHALER au moyen de l'inhalateur BREEZHALER.

On ne doit pas avaler les gélules ONBREZ BREEZHALER. Les gélules ONBREZ BREEZHALER doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'IMMÉDIATEMENT AVANT L'UTILISATION.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie d'inhaler une dose, il doit la prendre dès qu'il constate l'oubli. Il ne faut toutefois pas prendre ONBREZ BREEZHALER plus d'une fois par période de 24 heures.

5 SURDOSAGE

Chez des patients atteints de MPOC, des doses uniques équivalant à 40 fois la dose de 75 mcg ont été associées à une augmentation modérée de la fréquence du pouls, de la tension artérielle systolique et de l'intervalle QT_c.

Une surdose d'indacatérol risque d'amplifier les effets typiques de la stimulation des récepteurs bêta₂-adrénergiques : angor, hypertension ou hypotension, tachycardie (fréquence pouvant atteindre 200 bpm), tremblements, palpitations, nervosité, céphalées, nausées, xérostomie, vomissements, somnolence, crampes musculaires, arythmie ventriculaire, acidose métabolique, fatigue, malaise, insomnie, hypokaliémie et hyperglycémie. Une surdose d'ONBREZ® BREEZHALER, comme de tout autre sympathomimétique pour inhalation, peut entraîner un arrêt cardiaque, voire la mort.

On doit traiter les symptômes et mettre en place des mesures de soutien. Dans les cas graves, il convient d'hospitaliser le patient. Nous n'avons pas en main toutes les données nécessaires pour déterminer si la dialyse est utile après la prise d'une surdose d'ONBREZ BREEZHALER. En cas de surdosage, on recommande la surveillance de la fonction cardiaque. Le recours à un bêtabloquant cardiosélectif est envisageable, mais ce dernier doit être administré sous la surveillance d'un médecin et avec grande prudence, puisque ces agents peuvent déclencher un bronchospasme.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Inhalation	75 mcg d'indacatérol par gélule	Gélatine (enveloppe de la gélule), lactose monohydraté

Gélules ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg pour inhalation

Contenu d'ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg : Gélule transparente (naturelle) et incolore renfermant de l'indacatérol à 75 mcg, sous plaquette alvéolée en aluminium, portant le code de produit « IDL 75 » imprimé en noir au-dessus d'une barre d'un côté, et le symbole  de l'autre côté, avec l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER. Dose unitaire (plaquette alvéolée), boîte de 10 ou de 30 (languettes de 10).

Une gélule contient 97 mcg de maléate d'indacatérol équivalant à 75 mcg d'indacatérol et du lactose monohydraté.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I :

Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

ONBREZ BREEZHALER n'est indiqué que dans la MPOC. Comme on ne dispose pas de données à long terme sur son innocuité et son efficacité dans l'asthme, ONBREZ BREEZHALER ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme.

Il est établi que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action peuvent accroître le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo de 28 semaines menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (salmétérol) pris 2 fois/jour à celle d'un placebo, en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient du salmétérol (13 des 13 176 patients sous salmétérol vs 3 des 13 179 témoins sous placebo; RR : 4,37; IC à 95 % : 1,25; 15,34). Le risque accru de mortalité liée à l'asthme pourrait constituer un effet de classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie ONBREZ BREEZHALER. On n'a pas mené d'étude en bonne et due forme pour déterminer s'il y a hausse de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par ONBREZ BREEZHALER.

On a signalé la survenue d'effets graves liés à l'asthme, y compris la mort, lors des essais cliniques sur ONBREZ BREEZHALER. Ces études n'avaient cependant pas la taille nécessaire pour que l'on puisse quantifier précisément l'écart entre les groupes quant au taux d'exacerbation grave de l'asthme.

On ne dispose d'aucune donnée permettant de déterminer si les bêta₂-agonistes à longue durée d'action augmentent le taux de mortalité dans la MPOC.

ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué en traitement de première intention d'un épisode aigu de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours). ONBREZ BREEZHALER n'a pas été étudié dans le soulagement des symptômes aigus, et le patient ne doit pas prendre de doses supplémentaires à cette fin. Pour traiter les symptômes aigus, on doit recourir à un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. Par ailleurs, on ne doit pas amorcer un traitement par ONBREZ BREEZHALER en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre la vie du patient en danger. ONBREZ BREEZHALER est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

Le médecin qui prescrit ONBREZ BREEZHALER devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne d'ONBREZ BREEZHALER.

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

À l'instar d'autres bêta₂-agonistes pour inhalation, ONBREZ BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose.

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours voire davantage. Si ONBREZ BREEZHALER ne maîtrise plus les

symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bêta₂-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être parce que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC. Une augmentation de la dose quotidienne d'ONBREZ BREEZHALER au-delà de la posologie recommandée ne convient pas en pareil contexte.

On ne doit pas utiliser ONBREZ BREEZHALER avec d'autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action ou médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action, car cette association pourrait exposer le patient à un risque accru de stimulation adrénergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Cardiovasculaire

L'indacatérol peut, comme d'autres bêta₂-agonistes, provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires ayant une portée clinique, à savoir une accélération de la fréquence du pouls, une augmentation des tensions artérielles systolique et/ou diastolique ou une intensification des symptômes. Ces manifestations peuvent imposer l'arrêt du traitement. En outre, on sait que les bêta-agonistes peuvent altérer le tracé de l'ECG (p. ex., aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST), mais on ignore la portée clinique de ces altérations.

Aussi doit-on se montrer prudent lorsqu'on prescrit ONBREZ BREEZHALER, ou tout autre bêta₂-agoniste, dans les cas de troubles cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie et hypertension), d'allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT traité avec des médicaments agissant sur l'intervalle QT, de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, ainsi qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux bêta₂-agonistes.

Par ailleurs, les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, laquelle peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables. En cas de MPOC grave, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et, de ce fait, rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien et métabolisme

Maladies concomitantes

On doit se montrer prudent lorsqu'on prescrit ONBREZ BREEZHALER, tout comme d'autres amines sympathomimétiques, à des patients aux prises avec des troubles convulsifs ou une thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux amines sympathomimétiques. On a, en effet, signalé l'aggravation d'un diabète sucré et d'une acidocétose préalables après l'administration de salbutamol, bêta₂-agoniste apparenté, par voie intraveineuse.

Hypokaliémie

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, possiblement par un mécanisme de dérivation intracellulaire, hypokaliémie qui peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Habituellement, cette baisse du potassium sérique est passagère, et il n'y a pas lieu d'administrer un supplément.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses d'un bêta₂-agoniste peut provoquer une hausse de la glycémie. Au début du traitement par ONBREZ BREEZHALER, on devrait resserrer la surveillance de la glycémie chez le patient diabétique.

ONBREZ BREEZHALER n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète sucré n'était pas maîtrisé.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres traitements pour inhalation, ONBREZ BREEZHALER peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ONBREZ BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement.

Sensibilité/résistance

Réactions d'hypersensibilité immédiate

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration d'ONBREZ BREEZHALER. S'il survient des signes de réaction allergique (en particulier la difficulté à respirer ou à avaler et l'enflure de la langue, des lèvres ou du visage, l'urticaire ou une éruption cutanée), on doit mettre fin immédiatement au traitement par ONBREZ BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement. ONBREZ BREEZHALER NE doit PAS être administré de nouveau au patient qui a éprouvé une réaction d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

Insuffisants hépatiques : On n'a pas noté de variation pertinente de la C_{max} ni de l'ASC en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. De plus, chez les sujets aux prises avec une insuffisance hépatique légère ou modérée, la liaison aux protéines était la même que chez les témoins sains. On n'a cependant pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisants rénaux : Une infime partie seulement du médicament étant éliminée dans l'urine, on n'a pas mené d'études chez les insuffisants rénaux.

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique provenant de femmes enceintes et exposées au médicament pour cause de MPOC. En revanche, lors des études menées chez les animaux, on a observé une toxicité pour la reproduction, plus précisément une incidence accrue d'un type d'anomalie du squelette chez le lapin. On ignore cependant quel est le risque chez l'être

humain. Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, l'indacatérol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement : À l'instar d'autres bêta₂-agonistes, ONBREZ BREEZHALER peut inhiber le travail en raison de son effet utérorelaxant.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'indacatérol passe dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et que l'on a décelé la présence d'indacatérol dans le lait de rates, les femmes qui allaitent ne doivent utiliser ONBREZ BREEZHALER que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les éventuels risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

ONBREZ BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité d'ONBREZ BREEZHALER dans cette population n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'y a pas lieu d'adapter la dose d'ONBREZ BREEZHALER chez les personnes âgées. Parmi les patients traités par ONBREZ BREEZHALER lors des essais cliniques et répertoriés dans les données groupées portant sur une période de 3 mois, 239 avaient moins de 65 ans, 153, entre 65 et 74 ans et 57, 75 ans ou plus. Globalement, on n'a pas observé de différences au chapitre de l'efficacité, et selon les données groupées portant sur une période de 3 mois, le profil d'effets indésirables dans la population âgée était semblable au profil de l'ensemble de la population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels qu'ONBREZ BREEZHALER augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. ONBREZ BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir l'encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Résumé du profil d'innocuité

Les données relatives à l'innocuité d'ONBREZ BREEZHALER portent sur une exposition à des doses ayant atteint 600 mcg 1 fois/jour pendant une période ayant atteint 1 an.

Les effets indésirables les plus fréquents à la posologie d'ONBREZ BREEZHALER recommandée, soit 75 mcg 1 fois/jour, ont été la toux, la rhinopharyngite, les céphalées, les nausées et les douleurs oropharyngées, les spasmes musculaires et les infections virales des voies respiratoires supérieures. Il s'agissait de manifestations légères ou modérées dans la grande majorité des cas.

Description de la population

La base de données d'innocuité d'ONBREZ BREEZHALER porte sur 4 764 patients exposés à ONBREZ BREEZHALER à raison de 75 mcg 1 fois/jour ou plus pendant au moins 12 semaines dans le cadre de 11 essais cliniques avec répartition aléatoire, menés à double insu, avec

placebo et traitement de comparaison actif. Au cours de ces essais, 449 patients ont été exposés à la dose recommandée, soit 75 mcg, pendant une période ayant atteint 3 mois, et 2611, 1157 et 547 patients souffrant de MPOC ont été exposés pendant 1 an à une dose de 150, 300 ou 600 mcg, respectivement. Environ 41 % de l'ensemble de la population de phase III souffrait de MPOC grave. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 46 % de la population avait 65 ans ou plus et la majorité de la population (80 %) était caucasienne.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais 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.

Dans le Tableau 2 sont répertoriés les effets indésirables observés d'une part chez des patients exposés pendant 3 mois à ONBREZ BREEZHALER suivant la posologie recommandée, soit 75 mcg 1 fois/jour, et d'autre part dans le groupe témoin. Les effets indésirables, répertoriés suivant les systèmes ou organes du MedDRA, sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Ainsi, au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente.

Tableau 2 Nombre et fréquence des effets indésirables (> 1,0 % et plus élevés que dans le groupe placebo) chez des patients atteints de MPOC et exposés à ONBREZ BREEZHALER pendant 3 mois lors des essais comparatifs

	Indacatérol 75 mcg 1 fois/jour n = 449 n (%)	Placebo n = 445 n (%)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	11 (2,4)	4 (0,9)
Infections et infestations		
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (1,1)	3 (0,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	6 (1,3)	2 (0,4)
Affections du système nerveux		
Maux de tête	23 (5,1)	11(2,5)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	29 (6,5)	20 (4,5)
Rhinopharyngite	24 (5,3)	12 (2,7)
Douleurs oropharyngées	10 (2,2)	3 (0,7)

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

On a également signalé les effets indésirables suivants à une fréquence < 1 % (mais plus élevée que dans le groupe placebo) :

- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleurs musculosquelettiques, myalgies
- Affections générales et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, gêne thoracique
- Troubles cardiaques : flutter auriculaire
- Affections gastro-intestinales : xérostomie
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion des sinus, rhinorrhée

Aux doses plus élevées, soit jusqu'à 600 mcg 1 fois/jour, ONBREZ BREEZHALER a affiché un profil d'innocuité semblable au profil observé à la dose recommandée. Les effets indésirables survenus uniquement aux doses élevées sont la pneumonie, la cardiopathie ischémique, les palpitations, la tachycardie, le bronchospasme paradoxal, le prurit ou les éruptions cutanées, la sinusite et les tremblements. Par ailleurs, la fibrillation auriculaire, l'angor, le diabète sucré et l'hyperglycémie ainsi que les spasmes musculaires ont été plus fréquents aux doses élevées qu'à la dose recommandée.

Toux post-inhalation

Pendant les essais cliniques de phase III, les prestataires de soins ont noté, lors des rendez-vous à la clinique, que 14 % des patients en moyenne manifestaient une toux sporadique qui, d'ordinaire, apparaissait une quinzaine de secondes après l'inhalation d'ONBREZ BREEZHALER et durait 5 secondes. Cependant, rien ne permet d'associer cette toux post-inhalation à un bronchospasme, à des exacerbations, à une détérioration de la maladie ni à une perte d'efficacité.

8.6 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des effets indésirables tels que la fibrillation auriculaire ont été signalés après la commercialisation d'ONBREZ BREEZHALER chez des patients traités au moyen de la dose de 75 mcg 1 fois/jour. De plus, après la commercialisation de l'indacatérol à 150 et 300 mcg 1 fois/jour, on a observé des manifestations indésirables telles que des réactions d'hypersensibilité, un bronchospasme paradoxal, de la tachycardie/une accélération de la fréquence cardiaque/des palpitations, un prurit/une éruption cutanée et des étourdissements. Comme la notification de ces réactions n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer correctement la fréquence ni établir un lien de cause à effet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

Tout comme les autres bêta₂-agonistes, ONBREZ BREEZHALER devrait être utilisé avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments qui allongent l'intervalle QT, car il risque de potentialiser l'éventuel effet de ces agents sur l'intervalle QT. Les médicaments qui allongent l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sympathomimétiques

La prise concomitante d'autres sympathomimétiques (seuls ou en traitement d'association) peut potentialiser les effets indésirables d'ONBREZ BREEZHALER (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitements provoquant une hypokaliémie

La prise concomitante de dérivés de la méthylxanthine, de corticostéroïdes ou de diurétiques non hyperkaliémisants peut potentialiser les éventuels effets hypokaliémisants des bêta₂-agonistes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent affaiblir les effets des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. On ne doit donc pas prendre ONBREZ BREEZHALER avec des bêtabloquants (y compris les collyres), à moins que leur utilisation soit absolument nécessaire. Le cas échéant, on optera de préférence pour un bêtabloquant cardiosélectif, que l'on devra néanmoins utiliser avec prudence.

Interactions médicamenteuses liées au métabolisme et aux transporteurs

L'inhibition des principales substances assurant la clairance de l'indacatérol, soit la CYP3A4 et la glycoprotéine P (P-gp), n'a aucun effet sur l'innocuité d'ONBREZ BREEZHALER s'il est utilisé aux doses thérapeutiques. On a étudié les interactions médicamenteuses au moyen d'inhibiteurs puissants et spécifiques de la CYP3A4 et de la P-gp (kétoconazole, érythromycine, vérapamil et ritonavir). Le vérapamil, utilisé comme inhibiteur type de la P-gp, a multiplié l'ASC par 1,4 à 2 et la C_{max} par 1,5. La prise d'érythromycine par voie orale en concomitance avec ONBREZ BREEZHALER a multiplié l'ASC par 1,4 à 1,6 et la C_{max} par 1,2. L'inhibition combinée de la P-gp et de la CYP3A4 par le kétoconazole, très puissant inhibiteur de ces deux substances, a multiplié par 2 et 1,4, respectivement, l'ASC et la C_{max} d'ONBREZ BREEZHALER. Enfin, la prise concomitante d'un autre inhibiteur de la CYP3A4 et de la P-gp, le ritonavir, a multiplié l'ASC par 1,6 à 1,8; quant à la C_{max}, elle est demeurée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la dose de 75 mcg.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Bêtabloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (antagonisme des effets pulmonaires conduisant à un bronchospasme grave)	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêtabloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Corticostéroïdes	T	Interaction	La prudence est de mise.

		pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	
Diurétiques non hyperkaliémiants	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Inhibiteurs de la MAO	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QT _c et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Antidépresseurs tricycliques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QT _c et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Médicaments qui allongent l'intervalle QT _c	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QT _c et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation d'indacatérol en concomitance avec des sympathomimétiques, quelle que soit la voie d'administration.
Inhibiteurs du cytochrome P450 et de la P-gp (transporteur d'efflux)	EC	Interaction pharmacocinétique potentielle avec les inhibiteurs de la CYP3A4, provoquant une multiplication par 2, au plus, de l'exposition (résultat obtenu avec le kétoconazole, puissant inhibiteur de la CYP3A4)	ONBREZ BREEZHALER a été évalué en essais cliniques à des doses ayant atteint 600 mcg et concentrations à l'état d'équilibre. L'exposition était supérieure à celle que l'on a observée en association avec le kétoconazole, et on n'a pas noté d'effet sur l'innocuité aux doses thérapeutiques.
Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; C = Énoncé de classe; T = Théorique			

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'indacatérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action à prendre 1 fois/jour. Après l'inhalation, l'indacatérol exerce un effet bronchodilatateur directement dans les poumons. Chez l'être humain, l'indacatérol est un agoniste quasi complet des récepteurs bêta₂-adrénergiques, avec puissance nanomolaire. Dans la bronche humaine isolée, il agit rapidement et longtemps. Les effets pharmacologiques des bêta₂-agonistes, dont l'indacatérol, découlent au moins en partie de la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, enzyme catalysant la transformation de l'adénosine-triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique (monophosphate cyclique). La hausse du taux d'AMP cyclique entraîne un relâchement des muscles lisses bronchiques. Les études *in vitro* ont révélé que la puissance de l'indacatérol au niveau des récepteurs bêta₂-adrénergiques était plus que 24 fois plus grande qu'au niveau des récepteurs bêta₁-adrénergiques et 20 fois plus grande qu'au niveau des récepteurs bêta₃-adrénergiques. Ce profil de sélectivité rappelle celui du formotérol. On ignore cependant la portée clinique de cette observation.

Bien que chez l'être humain, les récepteurs bêta₂ soient les principaux récepteurs adrénérgiques des muscles lisses bronchiques et les récepteurs bêta₁, les principaux récepteurs adrénérgiques du cœur, on trouve des récepteurs bêta₂-adrénérgiques dans le cœur; de fait, ces derniers représentent 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénérgiques. On ignore le rôle exact que jouent les récepteurs bêta₂-adrénérgiques dans le cœur, mais leur présence fait en sorte qu'un bêta₂-agoniste, même s'il est hautement sélectif, pourrait théoriquement avoir des effets cardiaques.

10.2 Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

ONBREZ BREEZHALER a amélioré de manière significative et constante la fonction respiratoire (selon le volume expiratoire maximal seconde [VEMS]) sur une période de 24 heures lors de plusieurs essais sur la pharmacodynamie et l'efficacité cliniques. Le médicament a agi rapidement, soit au cours des 5 minutes ayant suivi l'inhalation, et a atteint son effet maximal de 2 à 4 heures après l'inhalation. On n'a décelé aucun signe de tachyphylaxie relativement à l'effet bronchodilatateur après l'administration de doses répétées sur une période ayant atteint 52 semaines. Par ailleurs, le moment de l'administration (le matin ou le soir) n'a aucunement modifié l'effet bronchodilatateur.

Effets pharmacodynamiques secondaires

Les effets indésirables caractéristiques des bêta₂-agonistes pour inhalation sont le fait de l'activation des récepteurs bêta-adrénérgiques généraux. Les effets indésirables les plus fréquents sont les tremblements et les crampes des muscles squelettiques, l'insomnie, la tachycardie, la baisse de la kaliémie et la hausse de la glycémie.

Effets électrophysiologiques

On a évalué l'effet d'ONBREZ BREEZHALER sur l'intervalle QT dans le cadre d'une étude à double insu, avec placebo et agent actif (moxifloxacine), menée chez 404 volontaires sains qui avaient reçu de multiples doses d'indacatérol à 150, 300 ou 600 mcg 1 fois/jour pendant 2 semaines. L'intervalle QT a été corrigé selon la formule de Fridericia (QT_cF). La prolongation maximale de l'intervalle QT_cF était, en moyenne, inférieure à 5 ms, et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % était inférieure à 10 ms pour toutes les comparaisons avec

concordance temporelle par rapport au placebo. On n'a décelé aucun lien concentration-QTc delta dans l'éventail des doses évaluées.

Surveillance électrocardiographique des patients atteints de MPOC

Pour étudier l'effet d'ONBREZ BREEZHALER sur la fréquence et le rythme cardiaques, on a soumis un sous-groupe de 605 patients atteints de MPOC à un ECG en continu d'une durée de 24 heures (méthode de Holter); il s'agissait de participants à un essai de phase III de 26 semaines, mené à double insu avec placebo (voir ESSAIS CLINIQUES). On a procédé à un enregistrement Holter de départ, puis on a répété l'exercice jusqu'à 3 fois pendant le traitement de 26 semaines (soit à 2, 12 et 26 semaines).

La comparaison de la fréquence cardiaque moyenne sur 24 heures ne révèle pas d'accélération par rapport à la valeur de départ. Quant à l'analyse horaire de la fréquence cardiaque, elle était comparable chez les sujets sous traitement actif et les témoins sous placebo. Enfin, le schéma de variation diurne sur 24 heures s'est maintenu et était comparable au schéma obtenu dans le groupe placebo.

On n'a relevé aucun écart non plus par rapport au placebo pour les paramètres suivants : taux de fibrillation auriculaire, durée de la fibrillation auriculaire et fréquence ventriculaire maximale en fibrillation auriculaire.

Au fil des visites, aucun schéma ne s'est dessiné nettement quant à la fréquence des extrasystoles uniques, des extrasystoles couplées ou des salves d'extrasystoles.

Comme les données sommaires sur la fréquence des extrasystoles ventriculaires peuvent être difficiles à interpréter, on a analysé des critères pro-arythmiques spécifiques. Ainsi, on s'est intéressé à la variation, par rapport à la valeur de départ, de la fréquence des extrasystoles ventriculaires en définissant certains paramètres témoignant d'un effet pro-arythmique. Le nombre de patients chez lesquels on a pu constater une réponse pro-arythmique était très semblable dans le groupe sous traitement actif et les témoins sous placebo.

En ce qui concerne l'apparition d'épisodes d'arythmie, on n'a donc pas observé, dans l'ensemble, de différence pertinente sur le plan clinique entre les patients traités par l'indacatérol et les patients qui recevaient le placebo.

Effets sur la kaliémie et la glycémie

On a évalué la variation de la kaliémie et de la glycémie chez des patients atteints de MPOC dans le cadre d'essais de phase III menés à double insu avec placebo (voir ESSAIS CLINIQUES). Les données groupées révèlent que 1 heure après la prise du médicament, après 12 semaines de traitement à la dose recommandée, la kaliémie était comparable à celle du groupe placebo, et la glycémie moyenne s'écartait de 0,07 mmol/L de celle du groupe placebo.

Tachyphylaxie

Une tolérance aux bêta-agonistes pour inhalation peut apparaître au fil d'une utilisation régulière et au long cours. ONBREZ BREEZHALER a amélioré de manière significative et constante la fonction respiratoire (selon le volume expiratoire maximal seconde [VEMS]) sur une période de 24 heures lors de plusieurs essais sur la pharmacodynamie et l'efficacité cliniques. On n'a décelé aucun signe de tachyphylaxie relativement à l'effet bronchodilatateur après l'administration de doses répétées sur une période ayant atteint 52 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Survol des paramètres pharmacocinétiques de l'indacatérol

C_{max}^1	$t_{1/2}^2$ (h)	ASC ₀₋₂₄ ¹ (pg/mL)	Clearance ³ (L/h)	Volume de distribution ³ (L)
100 (39)	45,5-126	1150 (551)	18,8-23,3	2360-2560

¹ Moyenne arithmétique (ET) de l'exposition générale chez des patients atteints de MPOC et traités 1 fois/jour, pendant 14/15 jours, par de l'indacatérol à 75 mcg;

² Éventail de la moyenne arithmétique des demi-vies observées dans l'ensemble des essais cliniques;

³ Déterminé après l'administration d'indacatérol par voie intraveineuse.

Absorption : La concentration sérique maximale d'indacatérol a été atteinte dans un délai médian d'une quinzaine de minutes après l'inhalation d'une dose unique ou de doses répétées. L'exposition générale à l'indacatérol a augmenté proportionnellement à la dose dans la gamme posologique allant de 150 à 600 mcg, et de manière à peu près proportionnelle à la dose dans l'éventail de 75 à 150 mcg. Après l'inhalation d'une dose, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol a été, en moyenne, de 43 à 45 %. L'exposition générale reflète l'absorption du médicament tant dans les poumons que dans les intestins.

La concentration sérique d'indacatérol s'est accrue au fil de la prise répétée du médicament 1 fois/jour. La substance a atteint l'état d'équilibre en 12 à 15 jours. Le rapport d'accumulation moyen de l'indacatérol – c'est-à-dire l'ASC de l'intervalle posologique de 24 heures du 14^e ou du 15^e jour par rapport à celle du 1^{er} jour – allait de 2,9 à 3,8 pour une posologie de 75 à 600 mcg, 1 fois/jour, par inhalation.

Distribution : Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution (V_z) de l'indacatérol a été de 2 361 à 2 557 L, ce qui témoigne d'une distribution étendue. Quant à la liaison *in vitro* aux protéines du sérum et du plasma humains, elle a oscillé respectivement entre 94,1 et 95,3 %, et entre 95,1 et 96,2 %.

Métabolisme : Après l'administration d'indacatérol radiomarqué par voie orale dans le cadre d'une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) menée chez l'humain, la principale composante détectée dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, qui représentait environ le tiers de l'ASC totale sur une période de 24 heures. 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 dominants. Les autres métabolites repérés ont été les suivants : diastéréomère du dérivé hydroxylé, N-glycuroconjugué d'indacatérol ainsi que produits C-désalkylés et N-désalkylés.

Les études *in vitro* ont indiqué que l'UGT1A1 était la seule isoforme de l'UGT ayant transformé l'indacatérol en O-glycuroconjugué phénolique. Les métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les 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 révélé que l'indacatérol était un substrat de faible affinité de la P-gp, pompe d'efflux.

En outre, les études *in vitro* ont indiqué qu'au degré d'exposition générale atteint en situation clinique, le risque que l'indacatérol soit à l'origine d'interactions médicamenteuses d'origine métabolique (résultant de l'inhibition ou de la stimulation des enzymes du cytochrome P450, ou de la stimulation de l'UGT1A1) était négligeable. Par ailleurs, si l'on en juge par les résultats de ces études *in vitro*, l'indacatérol est peu susceptible d'inhiber de manière significative, *in vivo*, des protéines de transport (P-gp, MRP2, BCRP, transporteurs cationiques hOCT1 et hOCT2

ainsi que transporteurs hMATE1 et hMATE2K [MATE, pour multidrug and toxin extrusion]), et le risque qu'il stimule la P-gp ou la MRP2 est négligeable.

Élimination : Au cours des essais cliniques qui prévoyaient des prélèvements d'urine, la quantité d'indacatérol excrétée sous forme inchangée dans l'urine était généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol était en moyenne de 0,46 à 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 est une voie d'élimination mineure (environ 2 à 6 % de la clairance générale) 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 l'urine. Dans les fèces, l'indacatérol était présent principalement sous forme inchangée (54 % de la dose), mais on trouvait également des métabolites d'indacatérol hydroxylé (23 % de la dose). Le bilan de masse était complet, au moins 90 % de la dose ayant été récupérée dans les excréta.

La concentration d'indacatérol dans le sérum a diminué de manière multiphasique, et la demi-vie terminale moyenne de la substance a été de 45,5 à 126 heures. La demi-vie utile, soit celle de l'indacatérol accumulé après des doses répétées, oscillait entre 40 et 56 heures, ce qui concorde avec le délai d'obtention de l'état d'équilibre, soit de 12 à 15 jours.

Populations particulières et états pathologiques

On s'est livré à une analyse pharmacocinétique populationnelle de l'indacatérol au moyen de données provenant de 3 essais cliniques comparatifs qui avaient réuni 1 844 patients de 40 à 88 ans atteints de MPOC et traités par ONBREZ BREEZHALER.

Cette analyse populationnelle de l'effet de l'âge, du sexe et du poids sur l'exposition générale au produit inhalé chez des patients souffrant de MPOC a révélé qu'ONBREZ BREEZHALER pouvait être utilisé en toute innocuité, quels que soient l'âge, le poids et le sexe du patient. Rien n'a laissé entrevoir de différence entre les sous-groupes ethniques dans cette population. Cela dit, l'expérience thérapeutique au sein de la population afro-américaine est limitée.

Polymorphisme génétique : On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol suivant le génotype UGT1A1, soit : le génotype pleinement fonctionnel [(TA)₆, (TA)₆] et le génotype faiblement actif [(TA)₇, (TA)₇] (celui de la cholémie familiale, ou maladie de Gilbert). On a montré 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], ce qui indique que la variation génotypique de l'UGT1A1 n'a pas d'effet significatif sur l'exposition générale à l'indacatérol.

Insuffisance hépatique : On n'a pas noté de variation pertinente de la C_{max} ni de l'ASC de l'indacatérol en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. De plus, chez les sujets aux prises avec une insuffisance hépatique légère ou modérée, la liaison aux protéines était la même que chez les témoins sains. On n'a cependant pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Une infime partie seulement du médicament étant éliminée dans l'urine, on n'a pas mené d'études chez les insuffisants rénaux.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le produit doit être conservé dans un endroit sec, à 25 °C; il peut cependant être exposé à des températures allant de 15 à 25 °C.

Garder les gélules ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Garder le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules ONBREZ BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER. De même, l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER ne doit être utilisé avec aucune autre gélule.
- Les gélules doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.
- Utiliser le nouvel inhalateur ONBREZ BREEZHALER, remis lors de chaque renouvellement d'ordonnance, et jeter l'ancien.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

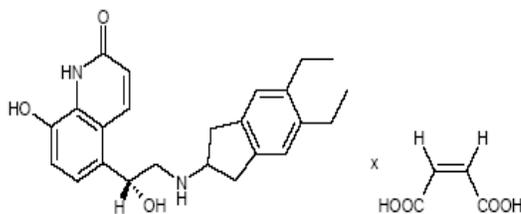
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate d'indacatérol

Nom chimique : Maléate de (R)-5-[2-(5,6-diéthylindan-2-ylamino)-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$ (508,56)



Formule développée :

Propriétés physicochimiques :

L'indacatérol est l'énantiomère R pur de cette molécule.

Le maléate d'indacatérol consiste en une forme polymorphique unique, la forme A.

Le pH du maléate d'indacatérol en suspension dans une solution aqueuse à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante est de 4,9. Dans une solution eau-éthanol 80:20 (V/V) à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante, le pH est de 5,0.

L'intervalle de fusion de l'indacatérol est de 195 à 202 °C avec décomposition.

Le maléate d'indacatérol est une poudre blanche à très légèrement grisâtre ou très légèrement jaunâtre. Le maléate d'indacatérol est aisément soluble dans le N-méthylpyrrolidone et le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le propylène glycol et le polyéthylène glycol 400, très légèrement soluble dans l'eau et l'alcool isopropylique, et presque insoluble dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, l'acétate d'éthyle et le n-octanol.

Médicament

Gélules de poudre pour inhalation **ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg** :

Une gélule contient 97 mcg de maléate d'indacatérol équivalant à 75 mcg d'indacatérol. La dose d'indacatérol libérée (soit la dose qui sort de l'embout buccal de l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER) est de 60 mcg.

INHALATEUR ONBREZ BREEZHALER

L'inhalateur ONBREZ BREEZHALER est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des gélules ONBREZ BREEZHALER (maléate d'indacatérol). La quantité de médicament parvenant jusqu'aux poumons est fonction d'éléments 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 ONBREZ BREEZHALER chez 26 adultes souffrant d'une MPOC de gravité variable. Le DIP moyen chez l'adulte s'est établi à 95 L/min (valeurs extrêmes : 52-133 L/min). Environ 95 % de la population étudiée a atteint un DIP de plus de 60 L/min au moyen du dispositif.

14 ESSAIS CLINIQUES

Le programme de mise au point d'ONBREZ BREEZHALER dans la MPOC comprend six essais de confirmation menés à double insu, avec répartition aléatoire et placebo ainsi qu'agent de comparaison actif (essai B2335S : 26 semaines, plan adaptatif progressif avec phase initiale de détermination posologique de 2 semaines; essais B2354, B2355 et B2346 : 12 semaines; essai B2336 : 26 semaines; et essai B2334 : 52 semaines). Après la phase initiale de 2 semaines consacrée à la détermination de la dose, on a traité les sujets de l'essai B2335S par ONBREZ BREEZHALER à raison de 150 ou 300 mcg 1 fois/jour, un placebo ou un agent de comparaison actif. Quant aux essais B2354 et B2355, ils ont été menés au moyen d'ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg 1 fois/jour et d'un placebo. L'essai B2346 a été mené au moyen d'ONBREZ BREEZHALER à 150 mcg 1 fois/jour et d'un placebo. Enfin, l'essai B2336 a été mené au moyen d'ONBREZ BREEZHALER à 150 mcg 1 fois/jour, d'un agent de comparaison actif et d'un placebo.

On a évalué l'efficacité d'ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg 1 fois/jour dans deux essais cliniques avec placebo : les essais B2354 et B2355.

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

On a mené les essais multicentriques à double insu B2354 et B2355, d'une durée de 12 semaines, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par l'indacatérol à raison de 75 mcg 1 fois/jour dans la MPOC. Pour ces deux essais, on a recruté 641 patients qui avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC, étaient âgés de 40 ans ou plus, avaient des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, présentaient un VEMS après bronchodilatation de moins de 80 % et d'au moins 30 % de la valeur théorique ainsi qu'un rapport VEMS:CV après bronchodilatation de moins de 70 %.

Tableau 5 Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais pivots dans la MPOC

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets* (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe : n (%)
B2354	Essai multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles, et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol à 75 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	L'inhalation de l'indacatérol, 75 mcg 1 fois/jour, 12 semaines	Total : n = 323 Indacatérol à 75 mcg : n = 163 Placebo : n = 160	64,0 ans (40-90)	Hommes : 176 (54,5) Femmes : 147 (45,5)

B2355	Essai multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles, et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol à 75 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	L'inhalation de l'indacatérol, 75 mcg 1 fois/jour, 12 semaines	Total : n = 318 Indacatérol à 75 mcg : n = 159 Placebo : n = 159	61,4 ans (40-86)	Hommes : 172 (54,1) Femmes : 146 (45,9)
--------------	---	--	--	------------------	--

* Nombre de patients exposés au traitement ou au placebo

14.2 Résultats de l'étude

Survol des résultats

Dans les essais B2354 et B2355, le VEMS rendait compte de l'efficacité. Le paramètre d'efficacité principal était le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament (soit la moyenne de deux évaluations du VEMS, la première réalisée 23 heures et 10 minutes et la deuxième, 23 heures et 45 minutes, après la dose antérieure) au terme de 12 semaines de traitement. Les autres paramètres d'efficacité étaient le VEMS et la CV mesurés lors d'autres jalons temporels, le recours à un médicament de secours, les symptômes, l'indice de dyspnée de transition (IDT) et la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire SGRQ (Questionnaire de l'hôpital St-George sur les problèmes respiratoires); ce questionnaire, auquel le patient répond lui-même, permet d'évaluer les symptômes, les activités et les répercussions de la maladie respiratoire sur la vie quotidienne.

Examen détaillé des résultats

Après 12 semaines, le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament était significativement plus élevé chez les sujets traités par ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg que chez les témoins du groupe placebo (Tableau 6).

Tableau 6 VEMS minimal après 12 semaines : moyenne des moindres carrés (MC)

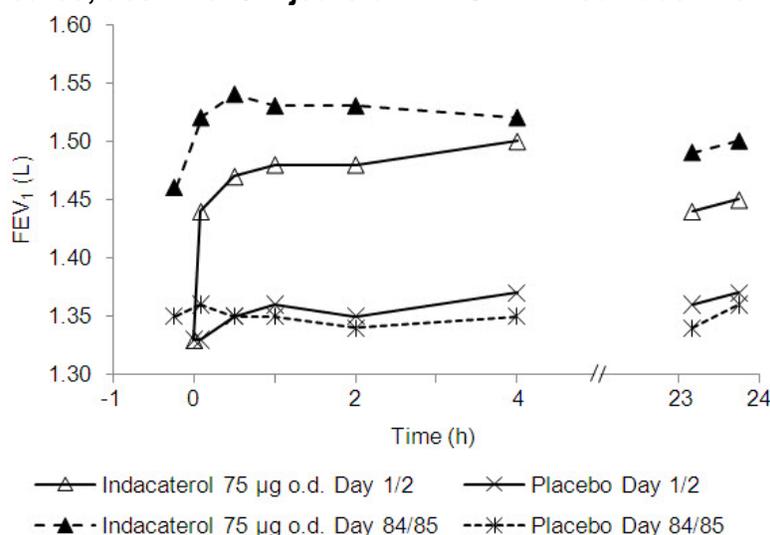
Traitement	VEMS minimal après 12 semaines (litres)	Différence entre les traitements Moyenne des MC (IC à 95 %)
Essai B2354 (N = 323)		
Indacatérol à 75 mcg	1,38	0,12 (0,08; 0,15)
Placebo	1,26	
Essai B2355 (N = 318)		
Indacatérol à 75 mcg	1,49	0,14 (0,10; 0,18)
Placebo	1,35	

Grâce à des évaluations successives du VEMS, on a en outre constaté que 5 minutes après la première dose, ONBREZ BREEZHALER avait un effet bronchodilatateur de 0,09 L (essai B2354) et de 0,10 L (essai B2355) par rapport au placebo. L'amélioration moyenne

maximale par rapport à la valeur de départ s'est établie à 0,19 L (essai B2354) et à 0,22 L (essai B2355) au cours des 4 heures ayant suivi la prise de la première dose (1^{er} jour); après 12 semaines, ces valeurs se situaient respectivement à 0,24 L (essai B2354) et à 0,27 L (essai B2355). L'amélioration de la fonction respiratoire observée à la 4^e semaine s'est maintenue de façon constante tout au long des 12 semaines de traitement, et ce, dans les deux essais.

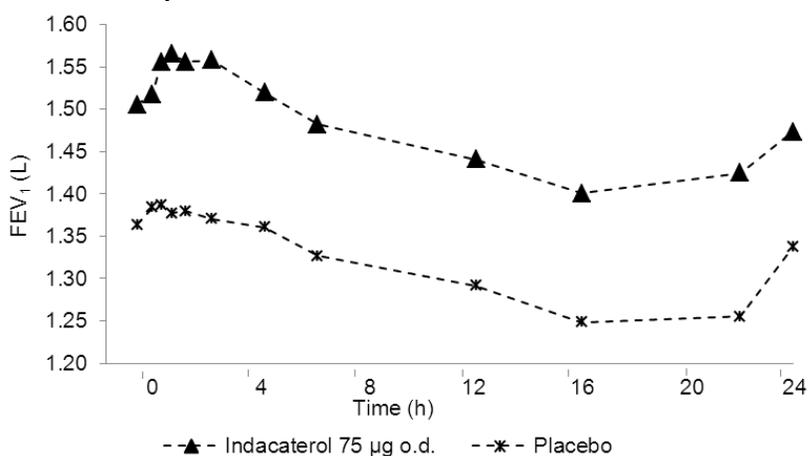
Dans un sous-groupe de l'essai B2355, on a procédé à des évaluations spirométriques en série sur une période de 4 heures. Le lecteur trouvera à la Figure 1 les VEMS successifs sur 4 heures des 1^{er} et 84^e jours ainsi les VEMS minimaux des 2^e et 85^e jours.

Figure 1 VEMS successifs (moyenne des moindres carrés), sur une période de 4 heures, des 1^{er} et 84^e jours et VEMS minimaux des 2^e et 85^e jours



Dans un sous-groupe de 239 sujets de l'essai B2355, on a procédé, à la 12^e semaine, à une évaluation spirométrique sur 24 heures (Figure 2).

Figure 2 VEMS : moyenne des moindres carrés, courbe temporelle sur 24 heures à la 12^e semaine (essai B2355)



Effets sur les symptômes

Dans les deux essais pivots, soit B2354 et B2355, les patients traités par ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg ont vu leur score IDT focal s'améliorer et le pourcentage de journées où ils étaient en mesure de vaquer à leurs occupations habituelles augmenter; en outre, pendant l'essai, ils ont eu moins souvent recours au salbutamol en guise de traitement de secours quotidien que les témoins sous placebo.

Après 12 semaines, le score SGRQ total s'était amélioré de -3,8 (IC à 95 % : -6,2; -1,4) dans l'essai B2354 et de -3,6 (IC à 95 % : -6,4; -0,9) dans l'essai B2355 chez les sujets du groupe ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg, par comparaison aux sujets du groupe placebo.

Ainsi, ONBREZ BREEZHALER, administré au moyen de l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER à 75 mcg 1 fois/jour, a procuré une bronchodilatation rapide ayant persisté pendant 24 heures chez les patients atteints de MPOC stable.

Comme ONBREZ BREEZHALER continue d'exercer un effet bronchodilatateur appréciable 24 heures après l'inhalation, un traitement d'entretien à raison d'une prise par jour maîtrise jour et nuit la bronchoconstriction associée à une maladie chronique.

Détermination de la dose

Pour établir la posologie d'ONBREZ BREEZHALER dans la MPOC, on s'est fondé sur deux essais de détermination de la dose avec placebo (essai B2356, essai de 2 semaines consacré uniquement à la détermination posologique et mené au moyen de doses de 18,75, 37,5, 75 et 150 mcg 1 fois/jour ainsi que de 1 agent de comparaison actif; N = 552 patients; et essai B2335S, étude adaptative progressive de 26 semaines qui débutait par une phase de détermination posologique de 2 semaines et a été mené au moyen de doses de 75, 150, 300 et 600 mcg 1 fois/jour ainsi que de 2 agents de comparaison actifs; N = 801 patients).

Lors de l'essai B2356, on a constaté que l'effet d'ONBREZ BREEZHALER sur le VEMS était moins marqué chez les patients traités par la dose de 18,75 mcg que chez ceux qui recevaient les autres doses. Bien que l'on ait observé un lien dose-réponse le premier jour, il n'y avait pas de différence nette entre les doses de 37,5, 75 et 150 mcg le 15^e jour.

Au cours de la phase de détermination posologique de 2 semaines de l'essai B2335S, on a comparé ONBREZ BREEZHALER à 75, 150, 300 et 600 mcg 1 fois/jour à un placebo et à 2 agents actifs. Bien que l'on ait observé un lien dose-réponse après 2 semaines, il n'y avait pas de différence nette entre les diverses doses d'ONBREZ BREEZHALER.

À la lumière des résultats de la détermination posologique, on a retenu la posologie de 75 mcg 1 fois/jour, puisqu'elle procurait une bronchodilatation pertinente sur le plan clinique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie Générale

Les données non cliniques ne signalent aucun danger particulier pour l'humain; celles-ci proviennent des études habituelles, à savoir les études pharmacologiques d'innocuité et les études sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité pour la reproduction.

Toxicité aiguë

Administrées par voie orale à des rats et à des souris, des doses uniques d'indacatérol à 1 600 mg/kg ont été bien tolérées. Administrées par voie orale à des chiens à raison de 0,1 à 10 mg/kg, des doses uniques d'indacatérol ont provoqué les effets pharmacologiques attendus de cette substance. Les doses plus élevées n'ont pas été tolérées. L'administration d'une dose unique d'indacatérol par voie sous-cutanée à des souris (5 mg/kg chez les mâles et 100 mg/kg chez les femelles) et à des rats (jusqu'à 100 mg/kg) a été tolérée sans mortalité. Cependant, à des doses plus élevées, on a observé des morts éventuellement associées à des problèmes de tolérabilité au point d'administration.

Toxicité de doses répétées

Les effets de l'indacatérol observés lors des études de toxicologie chez le chien étaient essentiellement cardiovasculaires : tachycardie et allongement connexe de l'intervalle QTc, arythmie et lésions myocardiques, notamment une fibrose. Ce sont là des effets pharmacologiques connus, attribuables aux propriétés bêta₂-agonistes de l'indacatérol. Ainsi, la vasodilatation découlant de la stimulation des récepteurs bêta₂-adrénergiques et l'hypotension qui en résulte déclenchent une tachycardie réflexe qui, lorsqu'elle est trop intense, provoque des lésions cardiaques. L'expérience clinique montre que chez l'humain, de multiples doses de 800 mcg/jour ou moins n'altèrent pas la fréquence cardiaque. Les autres manifestations notées lors des études sur la toxicité de doses répétées ont été une légère irritation des voies respiratoires supérieures chez le rat, qui s'est traduite par une rhinite et la présence d'altérations épithéliales dans les fosses nasales et le larynx. Tous ces effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain. Ils sont probablement peu pertinents sur le plan clinique, mais on ignore leur portée exacte.

Tableau 7 Toxicologie subchronique et chronique (études pivots)

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
14 jours	Rat Wistar	Inhalation	0; 2,1; 5,8; 17,0	Une légère inflammation ou irritation des fosses nasales a été notée à $\geq 5,8$ mg/kg/jour. À 17,0 mg/kg/jour, on a observé une respiration exagérée, une réponse plus intense aux stimuli et une augmentation du pH urinaire. En outre, on a noté une accumulation de macrophages alvéolaires dans les poumons. DSENO = 2,1 mg/kg/jour

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
28 jours	Rat Wistar	Inhalation	0; 0,93; 2,77; 8,46	À $\geq 0,93$ mg/kg/jour, on a observé une augmentation du gain de poids corporel, des paramètres leucocytaires et de la bilirubine plasmatique. À $\geq 2,77$ mg/kg/jour, on a noté une légère irritation des fosses nasales (dégénérescence en foyers de l'épithélium olfactif le long de la voûte du méat dorsal) et du larynx chez les animaux traités par la dose la plus élevée (plancher antérieur à la base de l'épiglotte, métaplasie squameuse en foyers dans le revêtement épithélial). Toutes les altérations étaient réversibles. DSENO = 0,93 mg/kg/jour
26 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0,31; 1,02; 3,14	À $\geq 0,31$ mg/kg/jour, on a constaté une augmentation de la masse des muscles squelettiques, du poids corporel et de la prise alimentaire ainsi qu'une diminution de la glycémie. À 3,14 mg/kg/jour, une hausse du nombre de leucocytes et une légère irritation du larynx (métaplasie squameuse de l'épithélium de la face antérieure du larynx) ont été notées. Après la période de récupération de 4 semaines, la masse musculaire avait notablement diminué. Tous les autres effets étaient réversibles. DSENO : 1,02 mg/kg/jour
14 jours	Beagle	Inhalation	0, 0,01, 0,47, 0,93	Une rubéfaction des oreilles et des gencives, une augmentation de la force du myocarde et de la fréquence cardiaque, une accélération de la fréquence respiratoire et une baisse de la tension artérielle sont apparues à $\geq 0,01$ mg/kg/jour. À $\geq 0,47$ mg/kg/jour, l'accélération de la fréquence cardiaque à l'ECG constatée le 1 ^{er} jour était associée à un allongement de l'intervalle QTc. Des lésions cardiaques étaient manifestes à la fin du traitement par des doses $\geq 0,47$ mg/kg/jour (nécrose myocardique minime ou modérée, fibrose dans le muscle papillaire). On a remarqué une vacuolisation hépatocellulaire périporte (compatible avec une concentration de glycogène accrue) à toutes les doses. DSENO = 0,01 mg/kg/jour

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
28 jours	Beagle	Inhalation	0, 0,01, 0,10, 0,97	Rubéfaction des gencives, ptyalisme et augmentation de la force du myocarde ont été observés à $\geq 0,10$ mg/kg/jour. Les altérations notées à la dose la plus élevée ont été une baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi qu'une augmentation des valeurs de l'intervalle QT _c à l'ECG, mais le 1 ^{er} jour du traitement seulement. On a noté des lésions cardiaques (fibrose myocardique avec ou sans minéralisation du muscle papillaire gauche, hémorragie auriculaire, péricardite) à 0,97 mg/kg/jour. La fibrose myocardique demeurait manifeste après 2 semaines de récupération. À $\geq 0,10$ mg/kg/jour, on a observé une vacuolisation périporte dans le foie; cette dernière était réversible. DSENO = 0,01 mg/kg/jour
13 semaines	Beagle	Inhalation	0; 0,02; 0,12; 1,10	Une rubéfaction des oreilles, des gencives et de l'abdomen s'est produite à toutes les doses, mais on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force du myocarde à 1,10 mg/kg/jour pendant la 1 ^{re} semaine seulement. On a constaté une hausse du gain de poids corporel chez les mâles à $\geq 0,12$ mg/kg/jour. À 1,10 mg/kg/jour, le taux de potassium et de créatine-phosphokinase dans le sang s'est accru. À l'ECG, on a noté, le 1 ^{er} jour seulement, une augmentation de la fréquence cardiaque et des valeurs de l'intervalle QT _c à 1,10 mg/kg/jour. On a constaté la présence de lésions cardiaques minimales ou modérées (fibrose myocardique) chez 1 mâle et 1 femelle traités par la dose la plus élevée. Une vacuolisation hépatocellulaire périporte minimale ou légère (liée au glycogène) a été observée à toutes les doses. DSENO : 0,12 mg/kg/jour
39 semaines	Beagle	Inhalation	0,03; 0,10; 0,31	À 0,31 mg/kg/jour, on a noté une hausse du gain de poids corporel et de la créatininémie. De plus, une légère augmentation de la fréquence cardiaque et des valeurs de l'intervalle QT _c a été observée à l'ECG à la dose la plus forte, mais on n'a pas remarqué de tachycardie excessive. Aucune lésion cardiaque n'a été relevée. On a noté une vacuolisation hépatocellulaire périporte minimale ou légère à toutes les doses. Si l'on excepte la créatininémie, toutes les altérations sont disparues après une période de récupération de 4 semaines. DSENO : 0,31 mg/kg/jour

Carcinogénèse

Le potentiel carcinogène de l'indacatérol a été évalué dans le cadre d'une étude de 2 ans chez le rat (inhalation) et d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique (voie orale). Chez le rat, un traitement à vie – par des doses environ 136 fois plus élevées (en mg/m²) que la posologie de 150 mcg 1 fois/jour chez l'humain – a été associé à une incidence accrue de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie en foyers du muscle lisse ovarien chez les femelles. On a d'ailleurs noté une augmentation des léiomyomes des voies génitales chez les rates lors d'études sur d'autres bêta₂-agonistes. Au terme d'une étude de 26 semaines menée par voie orale (gavage) chez des souris CB6F1-TgrasH2 hémizygotés, l'indacatérol ne s'est pas montré tumorigène à des doses environ 19 600 fois plus élevées (en mg/m²) que la posologie de 150 mcg 1 fois/jour chez l'humain.

Génotoxicité

L'indacatérol ne s'est montré ni mutagène ni clastogène.

Tableau 8 Toxicologie génétique et carcinogénèse

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses	Observations
Test d'Ames	Salmonella typhimurium, souches : TA98, TA100, TA1535, TA102, TA97a	<i>In vitro</i>	1,6 à 1000 mcg/lame (en présence et en l'absence de S9)	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé mutagène.
Aberrations chromosomiques	Cellules de hamster chinois	<i>In vitro</i>	-S9 : 10-32 mcg/mL +S9 : 30-171 mcg/mL	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé clastogène.
Test du micronoyau	Rat Wistar	Sous-cutanée	200, 630 et 2000 mg/kg pendant 2 jours	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé clastogène ni aneugène <i>in vivo</i> .
Rat, potentiel carcinogène (2 ans)	Rat Wistar	Inhalation	0; 0,21; 0,62; 2,09 mg/kg/jour	À toutes les doses, on a noté une augmentation de la masse musculaire chez les mâles et les femelles ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel chez les mâles. À 2,09 mg/kg/jour, on a observé une plus forte incidence de cardiomyopathie progressive minime ou légère chez les femelles. On a également noté une forte incidence de cette lésion chez les animaux témoins. Enfin, une incidence accrue de léiomyomes ovariens et d'hyperplasie en foyers du muscle lisse ovarien a été notée chez les femelles traitées à raison de 2,09 mg/kg/jour.

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses	Observations
Souris transgénique, potentiel carcinogène (6 mois)	Souris CB6F1-TgrasH2	Orale	0; 100; 300; 600 mg/kg/jour	L'indacatérol ne s'est pas révélé carcinogène chez la souris CB6F1-TgrasH2. On a décelé des tumeurs dans le groupe témoin positif, traité au moyen de N-méthyl-N-nitrosourée (MNU), ce qui confirme le caractère adéquat du modèle.

Toxicité pour la reproduction

On n'a pu déceler des effets délétères sur la fertilité, la gestation ainsi que le développement embryo-fœtal, prénatal et postnatal qu'à des doses 390 fois plus élevées (en mg/m²) que la posologie de 150 mcg/jour par inhalation chez l'humain. Les effets en question, à savoir une incidence accrue d'un type d'anomalie du squelette, ont été observés chez le lapin. L'indacatérol n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni le lapin après une administration par voie sous-cutanée.

Tableau 9 Toxicité pour la reproduction (études pivots)

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
Fertilité, performance reproductive et développement embryonnaire précoce	Rat Wistar	Sous-cutanée	0,2; 0,6; 2 2 fois/jour	Augmentation des paramètres liés au poids corporel et prise alimentaire accrue à $\geq 0,2$ mg/kg/jour. Lésions cutanées au point d'injection chez les animaux traités à raison de $\geq 0,6$ mg/kg/jour. DSEO sur la fertilité, la performance reproductive et le développement embryonnaire précoce = 2 mg/kg/jour
Développement embryo-fœtal	Rat Wistar	Sous-cutanée	0,1; 0,3 et 1, 2 fois/jour	Lésions cutanées au point d'injection à $\geq 0,1$ mg/kg/jour. Augmentation du poids corporel et du gain de poids corporel à $\geq 0,3$ mg/kg/jour et prise alimentaire accrue à 1 mg/kg/jour. DSEO non établie chez la rate gravide DSEO chez le fœtus : 1 mg/kg/jour; pas d'effet tératogène
Développement embryo-fœtal	Lapin NZW	Sous-cutanée	0,1; 1; 3	Lésions cutanées apparentes au point d'injection à 1 et 3 mg/kg/jour. À la dose la plus forte, on a observé une diminution de la prise alimentaire et une incidence accrue de côtes surnuméraires complètes. DSEO chez la lapine gravide : 1 mg/kg/jour DSEO chez le fœtus : 1 mg/kg/jour; pas d'effet tératogène

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
Développement périnatal et postnatal, reproduction et fertilité	Rat Wistar	Sous-cutanée	0,1; 0,3 et 1,0	<p>Génération F₀ : augmentation des paramètres liés au poids corporel et dyschromie au point d'injection à ≥ 0,3 mg/kg/jour. Augmentation passagère de la prise alimentaire à 1 mg/kg/jour.</p> <p>Génération F₁ : diminution des paramètres liés au poids corporel à ≥ 0,3 mg/kg/jour. Diminution du nombre d'animaux parvenant à satisfaire le critère d'acquisition/ d'apprentissage chez les mâles traités par 1 mg/kg/jour. Effet sur la fertilité et la fécondité, plus précisément baisse du nombre de femelles gravides à 1 mg/kg/jour. Pas d'effet sur l'accouplement ni sur d'autres paramètres de la performance reproductive.</p> <p>DSEO : 0,1 mg/kg/jour</p>

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

Pr**ONBREZ® BREEZHALER®**

Gélules de **Maléate d'indacatérol** en poudre pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PrONBREZ® BREEZHALER®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ONBREZ BREEZHALER**.

Mises en garde et précautions importantes

ONBREZ BREEZHALER doit être utilisé uniquement pour traiter la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Chez les patients qui souffrent d'asthme, l'emploi de bêta₂-agonistes à longue durée action (BALA) peut augmenter le risque de mortalité due à des troubles liés à l'asthme. Lors d'une vaste étude sur l'asthme, un plus grand nombre de patients ayant utilisé un BALA appelé le salmétérol ont succombé à des troubles liés à l'asthme, comparativement aux patients n'ayant pas pris le salmétérol. Cette observation s'applique à tous les médicaments BALA. Ceci comprend ONBREZ BREEZHALER qui contient un ingrédient qui est un bêta₂-agoniste à longue durée action (BALA).

Pourquoi ONBREZ BREEZHALER est-il utilisé?

ONBREZ BREEZHALER est utilisé chez les adultes et sert à faciliter la respiration chez les personnes qui éprouvent des difficultés respiratoires dues à une maladie des poumons appelée MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Comment ONBREZ BREEZHALER agit-il?

ONBREZ BREEZHALER contient un médicament appelé indacatérol. L'indacatérol appartient à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Ils exercent un effet relaxant sur les muscles des petits conduits aériens dans les poumons, ce qui aide à les maintenir ouverts. Cela facilite l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons. S'il est utilisé régulièrement, il aide les petits conduits aériens à rester ouvert.

Quels sont les ingrédients d'ONBREZ BREEZHALER?

Ingrédients médicinaux : Maléate d'indacatérol.

Ingrédients non médicinaux : Gélatine (enveloppe de la gélule) et lactose monohydraté.

ONBREZ BREEZHALER est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Gélule pour inhalation orale : 75 mcg

Votre emballage d'inhalateur ONBREZ BREEZHALER contient :

- 1 inhalateur BREEZHALER
- Plaquettes contenant les gélules destinées à être utilisées dans l'inhalateur

N'utilisez pas ONBREZ BREEZHALER :

- Si vous souffrez d'asthme.
- Pour soulager des symptômes soudains et intenses de MPOC.
- Si vous présentez une allergie grave au maléate d'indacatérol ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans ONBREZ BREEZHALER. Les gélules contiennent de la gélatine et du lactose.
-
- Si vous avez moins de 18 ans.

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

- vous avez ou avoir eu un trouble cardiaque, comme :
 - des battements cardiaques rapides ou irréguliers (arythmie);
 - une anomalie électrique appelée « allongement de l'intervalle QT »;
 - maladies cardiaques;
 - crise cardiaque;
- prenez d'autres médicaments bêta₂-agonistes à longue durée action;
- vous faites de la haute pression (hypertension);
- vous faites de l'épilepsie;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde;
- vous avez une glycémie élevée (vous êtes diabétique);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si ONBREZ BREEZHALER peut être nocif pour votre bébé;
- vous allaitez. On ne sait pas si ONBREZ BREEZHALER passe dans le lait maternel ni s'il peut nuire à votre bébé;
- vous êtes allergique au lactose ou aux protéines du lait.

Autres mises en garde à connaître :

ONBREZ BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Ayez toujours à portée de main votre bronchodilatateur à courte durée d'action (un médicament «de secours») pour soulager vos symptômes aigus **de MPOC**. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur à courte durée d'action pour inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

Obtenez un traitement médical d'urgence si :

- vos difficultés respiratoires s'aggravent rapidement;
- votre médicament «de secours» ne parvient pas à soulager vos difficultés respiratoires.

Cessez de prendre ONBREZ BREEZHALER et obtenez de l'aide médicale immédiatement si vous présentez l'un des éléments suivants:

- **Signes de bronchospasme paradoxal:** vous avez un serrement de la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après avoir inhalé le contenu de la capsule.
- **Signes d'une réaction allergique:** vous avez de la difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, de l'urticaire ou des démangeaisons, ou une éruption cutanée. Dans ce cas, NE réutilisez PAS ONBREZ BREEZHALER avant d'avoir consulté votre médecin.

Surveillance et épreuves de laboratoire: votre médecin pourrait effectuer des tests pour vérifier:

- les taux de potassium dans votre sang. De faibles taux de potassium ont été observés chez des personnes prenant des médicaments bêta₂-agonistes, ce qui peut augmenter votre risque d'arythmie cardiaque.
- taux de sucre dans votre sang. Des taux de glycémie élevés ont été observés chez des personnes prenant des médicaments bêta₂-agonistes. Ceci est important si vous êtes diabétique.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ONBREZ BREEZHALER:

- les médicaments pouvant être similaire à ONBREZ BREEZHALER (bêta₂-agonistes à longue durée action). **L'utilisation de ceux-ci avec ONBREZ BREEZHALER** peut augmenter le risque d'éventuels effets indésirables;
- médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (tel que des antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO));
- les médicaments ayant pour effet de diminuer le taux de potassium dans le sang. Cela comprend :
 - les diurétiques, qu'on utilise pour traiter l'hypertension (p. ex., hydrochlorothiazide)
 - d'autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines (p. ex., la théophylline) et les stéroïdes (p. ex., la prednisolone);
- les bêtabloquants, utilisés dans le traitement de l'hypertension et d'autres problèmes cardiaques (p. ex., le propranolol) ou dans le traitement du glaucome (p. ex., le timolol);
- les médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT (signal électrique de votre cœur).

Comment prendre ONBREZ BREEZHALER :

ONBREZ BREEZHALER est pour inhalation orale seulement.

Suivez les instructions de votre médecin à la lettre. Il ne faut pas excéder la dose recommandée.

Dose habituelle :

Inhalez le contenu d'une gélule une fois par jour. Prenez ONBREZ BREEZHALER) chaque jour, même si vous n'avez pas de difficulté à respirer ni ne présentez de symptômes de MPOC.

N'arrêtez PAS de prendre ONBREZ BREEZHALER sans en parler à votre professionnel de la santé. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement si :

- Vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent pendant que vous prenez ONBREZ BREEZHALER.
- Vous utilisez plus souvent votre médicament de «secours» à action rapide.

Cela pourrait indiquer que votre MPOC pourrait s'aggraver.

Mode d'emploi d'ONBREZ BREEZHALER

Cette partie du dépliant explique comment utiliser et entretenir votre inhalateur ONBREZ BREEZHALER.

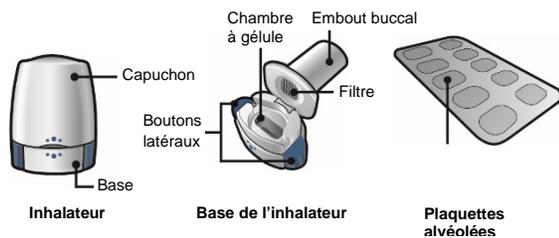
Veillez lire attentivement et suivre ces instructions.

Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Veillez lire le mode d'emploi complet en entier d'utiliser ONBREZ BREEZHALER.

Votre emballage d'inhalateur Onbrez Breezhaler contient :

- 1 inhalateur BREEZHALER
- Plaquettes contenant les gélules destinées à être utilisées dans l'inhalateur



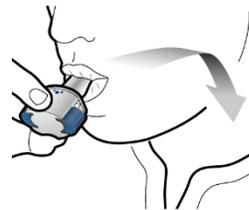
Insérez

1



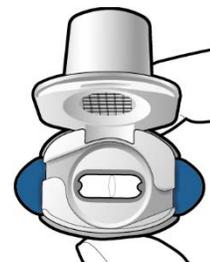
Percez et relâchez

2



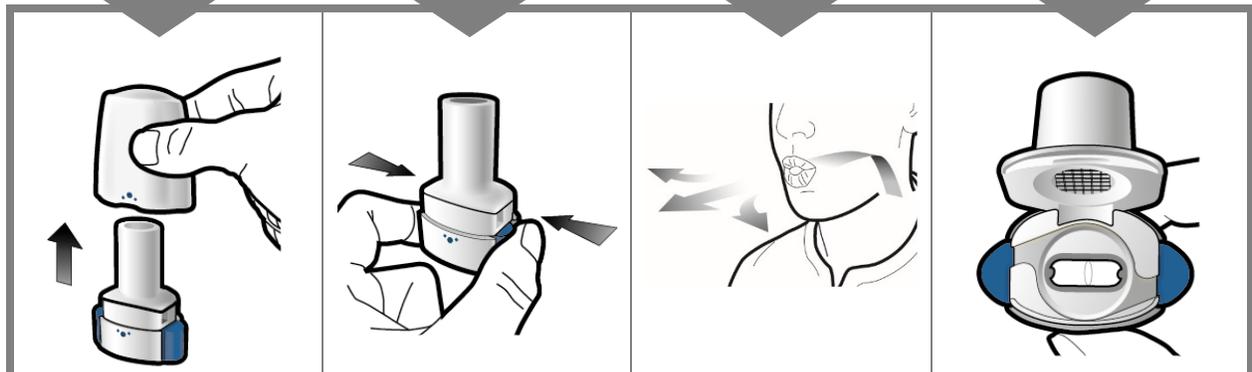
Inhalez profondément

3

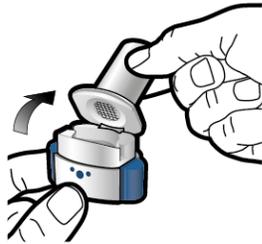


Vérifiez que la gélule est vide

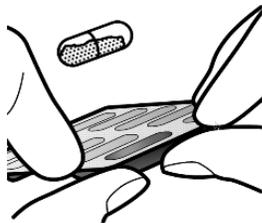
Vérifiez



Étape 1a :
Retirez le capuchon.



Étape 1b :
Ouvrez l'inhalateur



Étape 2a :
Percez la gélule une fois

Tenez l'inhalateur en position verticale.

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

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

Ne percez la gélule qu'une seule fois.



Étape 2b :
Relâchez les boutons latéraux

Étape 3a :
Expirez complètement
Ne soufflez pas dans l'inhalateur.



Étape 3b :
Inhalez profondément la médecine

Tenez l'inhalateur comme indiqué sur la photo.

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

N'appuyez pas sur les boutons latéraux.

Inspirez rapidement, aussi profondément que possible. Pendant l'inhalation, vous entendrez un ronronnement.

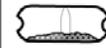
Il se peut que vous perceviez le goût du médicament en l'inhalant.

Vérifiez que la gélule est vide

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

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 3a à 3c.



Reste de la poudre



Vide



Étape 1c :

Extraire une gélule de la plaquette en la poussant à travers la pellicule.

N'avalez pas la gélule.



Étape 3c :

Retenez votre souffle

Retenez votre souffle pendant 5 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez confortablement.

Retirez la gélule vide

Jetez la gélule vide avec les ordures ménagères.

Refermez inhalateur et remettez en place le capuchon.



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

- Les gélules **Onbrez Breezhaler** doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.
- N'avalez pas la gélule.
- N'utilisez pas les gélules **Breezhaler d'Onbrez** avec un autre inhalateur.
- N'utilisez pas l'inhalateur **Breezhaler d'Onbrez** pour prendre d'autres médicaments en gélules.
- Ne mettez jamais la gélule dans votre bouche ni dans l'embout de l'inhalateur.
- N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons latéraux la gélule.
- Ne soufflez pas dans l'embout de l'inhalateur.
- N'appuyez pas sur les boutons latéraux lorsque vous inhalez par l'embout buccal.
- Ne manipulez pas les gélules avec les mains mouillées.
- Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau.
- Ne démontez jamais l'inhalateur.

Foire aux questions

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit lorsque j'ai inhalé?

La gélule est peut être coincée dans la chambre de la gélule. Si cela se produit, dégagez délicatement la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

Que faire s'il reste de la poudre à l'intérieur de la gélule?

Vous n'avez pas reçu suffisamment de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c.

J'ai toussé après avoir inhalé – est-ce un problème?

Cela peut arriver. Tant que la gélule est vide, vous avez reçu une quantité suffisante de votre médicament.

J'ai senti de petits morceaux de la gélule sur ma langue – est-ce un problème?

Cela peut arriver. Ce n'est pas un problème. Le risque que la gélule se brise en petits fragments est accru lorsque celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois.

Nettoyage de l'inhalateur

Essuyez l'embout à l'intérieur et à l'extérieur avec un chiffon propre, sec et non pelucheux pour enlever tous les résidus de poudre. Conservez l'inhalateur au sec. Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau.

Élimination de l'inhalateur après usage

Chaque inhalateur doit être éliminé après que toutes les gélules ont été utilisées. Demandez à votre pharmacie comment éliminer vos médicaments et les inhalateurs devenus inutiles.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'ONBREZ BREEZHALER, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez la prendre dès que vous vous en souvenez. ONBREZ BREEZHALER ne doit pas être utilisé plus d'une fois en 24 heures.

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

En prenant ONBREZ BREEZHALER, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires fréquents, mentionnons :

- les nausées;
- les infections des voies respiratoires supérieures;
- les crampes musculaires;
- les maux de tête;
- la toux;
- une irritation de la bouche ou de la gorge.

Si l'un des effets ci-dessus se manifeste et s'aggrave, ou si vous remarquez tout autre effet secondaire non mentionné dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

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 sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT Bronchospasme (un rétrécissement soudain des voies respiratoires): difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux			✓
Faiblesse musculaire, spasmes musculaires ou rythme cardiaque anormal (baisse du taux de potassium sanguin)			✓
Réaction allergique : évanouissement (baisse de la tension artérielle), éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons, enflure de la langue, des lèvres et du visage ou difficulté à avaler			✓
FRÉQUENCE INCONNUE Battements cardiaques rapides ou irréguliers	✓		

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitez le site Web des déclarations des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou • Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. <p><i>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.</i></p>
--

Entreposage :

Les gélules doivent être entreposées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les gélules ne doivent être extraites de la plaquette qu'au moment de leur utilisation. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.

Pour en savoir davantage au sujet d'ONBREZ BREEZHALER vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant <http://www.novartis.ca>, ou en téléphonant au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 11 mars 2021

ONBREZ et BREEZHALER sont des marques déposées.