

MONOGRAPHIE

 **DUAKLIR® GENUAIR®**

bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche pour inhalation orale

400 mcg de bromure d'aclidinium / 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté

Association de bronchodilatateurs

Antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA)

Covis Pharma GmbH.
Grafenauweg 12, 6300 Zug
Switzerland

Date de préparation :
15 septembre 2022

www.covispharma.com

Importé par:
Innomar Strategies Inc.
3430 Superior Court
Oakville, Ontario
Canada L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : 266601

DUAKLIR® et le logo sont des marques déposées d'Almirall, S.A., utilisées sous licence par Covis Pharma GmbH.

GENUAIR® est une marque déposée du groupe AstraZeneca, utilisée sous licence par Covis Pharma GmbH.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	29
BIBLIOGRAPHIE.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	35

Pr DUA KLIR® GENUAIR®

bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche pour inhalation orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Poudre pour inhalation/ bromure d'aclidinium/ fumarate de formotérol dihydraté 400 mcg/12 mcg	Lactose monohydraté (qui contient une protéine du lait)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DUA KLIR GENUAIR (bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté) est une association d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiquée comme traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

DUA KLIR GENUAIR **n'est pas** indiqué pour soulager une détérioration aiguë de la MPOC.

DUA KLIR GENUAIR **n'est pas** indiqué pour le traitement de l'asthme. L'innocuité et l'efficacité de DUA KLIR GENUAIR dans l'asthme n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

DUA KLIR GENUAIR peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

DUA KLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de DUA KLIR GENUAIR n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité au bromure d'aclidinium, au fumarate de formotérol dihydraté (fumarate de formotérol) ou à tout autre ingrédient de DUAKLIR GENUAIR (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement antiasthmatique d'entretien à long terme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

DÉCÈS LIÉS À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de décès liés à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité du salmétérol (SEREVENT® en aérosol pour inhalation) 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 fumarate de formotérol, l'un des ingrédients actifs de DUAKLIR GENUAIR.

DUAKLIR GENUAIR est indiqué uniquement dans le traitement de la MPOC. L'innocuité et l'efficacité de DUAKLIR GENUAIR n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. Par conséquent, DUAKLIR GENUAIR n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

Généralités

Ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme

DUAKLIR GENUAIR est indiqué uniquement dans le traitement de la MPOC. Comme on ne dispose pas de données sur son emploi dans le traitement de l'asthme, DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé dans cette indication, et il est contre-indiqué dans cette population de patients.

Bronchospasme aigu

DUAKLIR GENUAIR est un traitement d'entretien à long terme à prise biquotidienne et n'est pas indiqué pour le traitement initial de crises aiguës de bronchospasme, c.-à-d. comme traitement de secours.

L'utilisation de DUAKLIR GENUAIR dans le but de soulager des symptômes aigus n'a pas été étudiée, et des doses supplémentaires ne doivent pas être utilisées à cette fin. Un traitement par DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être amorcé en cas de détérioration aiguë de la MPOC pouvant menacer le pronostic vital. L'utilisation de DUAKLIR GENUAIR n'est pas appropriée dans de telles conditions.

Lorsqu'on amorce le traitement par DUAKLIR GENUAIR, on doit aviser les patients qui ont utilisé régulièrement (p. ex. quatre fois par jour) un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action d'interrompre l'utilisation régulière de ces médicaments et de ne les utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

Le professionnel de la santé qui prescrit DUAKLIR GENUAIR doit aussi fournir au patient un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action afin de traiter les symptômes de MPOC survenant de façon aiguë malgré l'utilisation biquotidienne régulière de DUAKLIR GENUAIR.

Usage excessif et utilisation concomitante avec d'autres BALA ou d'autres AMLA

DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour ni à des doses plus élevées que celles recommandées.

DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, en raison du risque de surdose. Des effets cardiovasculaires d'importance clinique et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pris par inhalation.

Effet sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets du traitement sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. La survenue de céphalées, d'une vision trouble ou d'étourdissements peut influencer sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

Effets anticholinergiques

Comme pour les autres anticholinergiques, DUAKLIR GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

Comme tout autre médicament contenant un anticholinergique, DUAKLIR GENUAIR doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex. douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos ou images colorées associés à des yeux rougis par la congestion des conjonctives et l'œdème de la cornée). Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît. Des gouttes myotiques utilisées seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire

Comme tout autre médicament contenant un anticholinergique, DUAKLIR GENUAIR doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col de la vessie (p. ex. mictions difficiles ou douloureuses). Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Effets cardiovasculaires

DUAKLIR GENUAIR est une association médicamenteuse contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (fumarate de formotérol) et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (bromure d'aclidinium). Des effets cardiovasculaires tels qu'une arythmie cardiaque (p. ex. fibrillation auriculaire ou tachycardie) peuvent se manifester après l'administration de sympathomimétiques et d'antagonistes muscariniques, y compris DUAKLIR GENUAIR. Si de tels effets se produisaient, le traitement par DUAKLIR GENUAIR pourrait devoir être interrompu.

L'emploi des bêta-agonistes a été associé à des effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension). 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). Par conséquent, DUAKLIR GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, en particulier insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie cardiaque et hypertension grave.

Fréquence cardiaque

Comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, le formotérol peut provoquer des effets cardiovasculaires d'importance clinique chez certains patients se manifestant par une accélération du pouls, une augmentation des tensions artérielles systolique ou diastolique ou une arythmie cardiaque telle qu'une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Si de tels effets se produisaient, le traitement par DUAKLIR GENUAIR pourrait devoir être interrompu.

Intervalle QT

Comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, la prudence est de mise si DUAKLIR GENUAIR est administré à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. hypokaliémie), ou qui prennent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc).

Troubles endocriniens et métaboliques

DUAKLIR GENUAIR doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs, de thyrotoxicose et de phéochromocytome, et chez ceux qui répondent de manière inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

Hypokaliémie et hyperglycémie

Des effets métaboliques, soit de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie, peuvent être observés avec des doses élevées de bêta₂-agonistes.

Au cours des études cliniques de phase III, la fréquence des augmentations notables de la glycémie sous DUAKLIR GENUAIR a été faible (0,1 %) et semblable à celle observée sous placebo. Au début du traitement par DUAKLIR GENUAIR, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques. DUAKLIR GENUAIR n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète n'était pas bien maîtrisé.

L'hypokaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas la prise de suppléments. Chez les patients atteints de MPOC grave, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et un traitement concomitant (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'hypokaliémie accroît le risque d'arythmie cardiaque.

Réactions d'hypersensibilité immédiate

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de DUAKLIR GENUAIR. Si une telle réaction se produit, il faut cesser immédiatement le traitement par DUAKLIR GENUAIR et envisager d'autres traitements.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des patients souffrant d'une allergie grave aux protéines du lait après l'inhalation d'autres produits en poudre contenant du lactose; par conséquent, DUAKLIR GENUAIR doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une allergie grave aux protéines du lait.

Troubles oculaires

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir Effets anticholinergiques).

Troubles respiratoires

Bronchospasme paradoxal

Dans les études cliniques sur DUAKLIR GENUAIR, aucun cas de bronchospasme paradoxal n'a été observé. Toutefois, comme avec tout autre médicament administré par inhalation, DUAKLIR GENUAIR peut causer un bronchospasme paradoxal. Si cela se produit, le traitement par DUAKLIR GENUAIR doit être interrompu et d'autres traitements doivent être envisagés.

Troubles rénaux

Aggravation de la rétention urinaire (voir Effets anticholinergiques).

Cas particuliers

Grossesse : Il n'y a aucune donnée disponible sur l'utilisation de DUAKLIR GENUAIR chez les femmes enceintes.

Les études réalisées chez les animaux n'ont révélé de toxicité fœtale qu'à des doses beaucoup plus élevées que l'exposition maximale au bromure d'aclidinium chez les sujets humains; par ailleurs, dans les études portant sur le fumarate de formotérol, des effets indésirables sur la reproduction ont été observés à de très hauts niveaux d'exposition générale. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, DUAKLIR GENUAIR ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement : Il n'existe aucune donnée clinique obtenue auprès de mères allaitant exposées à DUAKLIR GENUAIR. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de petites quantités de bromure d'aclidinium et/ou de ses métabolites dans le lait de rates en lactation ainsi qu'une diminution du poids des petits. Une faible quantité de fumarate de formotérol a été retrouvée dans le lait de rates en lactation après administration par voie orale. DUAKLIR

GENUAIR ne devrait donc être utilisé par les mères qui allaitent que si les bienfaits prévus pour la femme l'emportent sur les risques pour le nourrisson (voir TOXICOLOGIE).

Travail et accouchement : L'effet de DUAKLIR GENUAIR sur le travail et l'accouchement est inconnu. Aucune étude bien contrôlée n'a été menée pour examiner les effets de l'aclidinium ou du formotérol sur le travail avant terme ou à terme, chez l'humain. En raison de l'interférence potentielle des bêta-agonistes avec la contractilité utérine, DUAKLIR GENUAIR ne devrait être utilisé au cours du travail que si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : DUAKLIR GENUAIR peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus. Dans les études cliniques de phase III, 327 patients (45,4 %) traités par DUAKLIR GENUAIR à la dose recommandée avaient 65 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale relative à l'innocuité ou à l'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes atteints de MPOC.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas de données portant précisément sur l'utilisation d'aclidinium/de formotérol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le bromure d'aclidinium est métabolisé principalement par clivage chimique et enzymatique dans le plasma, il est très peu probable que l'insuffisance hépatique modifie l'exposition générale. Le formotérol n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie dans les cas particuliers).

Insuffisance rénale : Il n'y a pas de données portant précisément sur l'utilisation d'aclidinium/de formotérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les répercussions de la maladie rénale sur la pharmacocinétique du bromure d'aclidinium ont été étudiées chez 18 sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. L'exposition générale (ASC et C_{max}) au bromure d'aclidinium et à ses principaux métabolites après l'inhalation de doses uniques de 400 mcg de bromure d'aclidinium était similaire entre les groupes. Le formotérol n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie dans les cas particuliers).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des cas d'hypokaliémie potentiellement grave, un état susceptible d'accroître le risque d'arythmie cardiaque, ont été associés à l'emploi d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le taux sérique de potassium chez les patients qui sont prédisposés à présenter un faible taux sérique de potassium.

Compte tenu des effets hyperglycémiant observés avec d'autres bêta-agonistes, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Le profil d'innocuité de DUAKLIR GENUAIR est fondé sur l'expérience acquise avec DUAKLIR GENUAIR et ses composants individuels. Les effets indésirables associés à DUAKLIR GENUAIR étaient semblables à ceux associés à ses composants individuels.

Étant donné que DUAKLIR GENUAIR contient du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol, on peut s'attendre à ce que le type et la gravité des effets indésirables associés à chacun des composants soient observés avec DUAKLIR GENUAIR.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels que le formotérol, l'un des ingrédients actifs de DUAKLIR GENUAIR, augmentent le risque de décès liés à l'asthme. DUAKLIR GENUAIR n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

DUAKLIR GENUAIR est une association médicamenteuse formée d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA). On s'attend à ce que les effets indésirables de DUAKLIR GENUAIR s'apparentent à ceux des autres bêta₂-agonistes et antagonistes muscariniques. Les effets indésirables qui ont été associés aux antagonistes muscariniques comprennent des effets cardiovasculaires (p.ex. arythmies auriculaires et tachycardie), des troubles oculaires (p. ex. vision trouble), des troubles gastro-intestinaux (p. ex. sécheresse de la bouche) et une rétention urinaire. Les effets indésirables qui ont été associés aux bêta₂-agonistes comprennent des effets cardiovasculaires (p. ex. tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, hypertension ou hypotension), l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, les céphalées, la nervosité, l'insomnie, les spasmes musculaires et les tremblements.

Les données regroupées de deux essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo chez des patients atteints de MPOC ont montré que les effets indésirables signalés le plus souvent (> 5 %) avec DUAKLIR GENUAIR ont été la rhinopharyngite (6,4 %) et les céphalées (6,3 %). Dans l'ensemble, 6,7 % des patients ayant reçu le placebo et 6,1 % des patients ayant reçu DUAKLIR GENUAIR deux fois par jour ont abandonné les études prématurément en raison d'effets indésirables.

Dans les essais sur l'innocuité à long terme, le profil d'innocuité était semblable à celui observé dans les essais déterminants contrôlés par placebo.

Effets indésirables signalés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas 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 associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au total, 1222 patients (527 femmes et 695 hommes) atteints de MPOC modérée à grave ont été traités avec DUAKLIR GENUAIR à la dose thérapeutique recommandée. La fréquence des effets indésirables associés à DUAKLIR GENUAIR repose sur une analyse des données regroupées de deux essais contrôlés par placebo d'une durée de six mois réalisés chez des patients atteints de MPOC.

Données sur l'innocuité pendant 6 mois :

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, 720 patients atteints de MPOC ont été traités par DUA KLIR GENUAIR à la dose recommandée de 400/12 mcg deux fois par jour. Parmi ceux-ci, 557 ont été traités par DUA KLIR GENUAIR pendant au moins 6 mois.

Le [tableau 1](#) résume les effets indésirables courants survenus à une fréquence d'au moins 1,0 % chez les patients du groupe DUA KLIR GENUAIR dans le cadre des deux essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 6 mois, où la fréquence observée chez les patients du groupe DUA KLIR GENUAIR dépassait de 0,5 % celle observée chez les patients du groupe placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables survenant à une fréquence $\geq 1,0$ % et à une fréquence $\geq 0,5$ % plus élevée sous DUA KLIR GENUAIR que sous placebo dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des patients atteints de MPOC

Effets indésirables	Traitement			
	DUA KLIR GENUAIR	Placebo	Bromure d'acéclidinium	Fumarate de formotérol
Système corporel	(N =720)	(N =526)	(N=722)	(N=716)
Manifestation	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Rhinopharyngite	46 (6,4)	26 (4,9)	34 (4,7)	48 (6,7)
Infections et infestations				
Grippe	11 (1,5)	2 (0,4)	6 (0,8)	6 (0,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	18 (2,5)	8 (1,5)	18 (2,5)	19 (2,7)
Abcès dentaire	10 (1,4)	2 (0,4)	3 (0,4)	2 (0,3)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	45 (6,3)	27 (5,1)	48 (6,6)	55 (7,7)
Tremblements	7 (1,0)	1 (0,2)	2 (0,3)	6 (0,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	28 (3,9)	18 (3,4)	24 (3,3)	25 (3,5)
Spasmes musculaires	15 (2,1)	6 (1,1)	5 (0,7)	11 (1,5)
Douleur musculosquelettique	11 (1,5)	5 (1,0)	7 (1,0)	7 (1,0)
Douleur aux extrémités	10 (1,4)	3 (0,6)	9 (1,2)	6 (0,8)
Troubles gastro-intestinaux				
Sécheresse buccale	13 (1,8)	2 (0,4)	4 (0,6)	6 (0,8)

Effets indésirables	Traitement			
	DUAKLIR GENUAIR	Placebo	Bromure d'aclidinium	Fumarate de formotérol
Système corporel				
Manifestation	(N =720) n (%)	(N =526) n (%)	(N=722) n (%)	(N=716) n (%)
Épreuves de laboratoire				
Hausse de la créatine-phosphokinase sanguine	8 (1,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	5 (0,7)

Parmi les autres effets indésirables qui sont survenus dans le groupe DUAKLIR GENUAIR à une fréquence < 1,0 % et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo, notons :

Troubles cardiaques : bloc de branche gauche, bloc atrio-ventriculaire, extrasystoles supraventriculaires

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : goût anormal du produit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : enflure des articulations

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie

Études sur l'innocuité à long terme

DUAKLIR GENUAIR a été étudié dans un essai à double insu contrôlé par traitement actif d'une durée de 52 semaines sur l'innocuité à long terme et dans la phase de prolongation de 28 semaines de l'un des essais contrôlés par placebo d'une durée de 6 mois.

Au total, 127 patients atteints de MPOC ont été traités avec DUAKLIR GENUAIR à la dose recommandée pendant au moins 12 mois dans l'étude de prolongation de 6 mois de l'essai déterminant contrôlé par placebo.

De plus, 233 patients atteints de MPOC ont été traités avec DUAKLIR GENUAIR à la dose recommandée pendant une période pouvant atteindre 12 mois, dans le cadre de l'essai à double insu contrôlé par traitement actif sur l'innocuité à long terme.

Les effets indésirables rapportés dans les essais sur l'innocuité à long terme étaient semblables à ceux qui sont survenus dans les essais contrôlés par placebo d'une durée de 6 mois.

Information supplémentaire sur les composants individuels

Les effets indésirables suivants non mentionnés ci-dessus ont été rapportés dans les essais cliniques sur les composants individuels de DUAKLIR GENUAIR :

Fumarate de formotérol :

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes musculaires, myalgie
Troubles du système nerveux : étourdissements
Troubles psychiatriques : agitation, insomnie, nervosité
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, toux, douleur
oropharyngée (irritation), irritation de la gorge
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

Bromure d'aclidinium :

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque
Troubles oculaires : vision trouble
Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, diarrhée, mal de dent, vomissements
Infections et infestations: candidose, rhinite, sinusite
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : chute
Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrose
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Étant donné que ces effets indésirables sont volontairement rapportés au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables suivants non mentionnés ci-dessus ont été rapportés durant la commercialisation de DUAKLIR GENUAIR :

Troubles cardiaques : tachycardie
Troubles oculaires : vision trouble
Infections et infestations: infection des voies urinaires
Troubles du système nerveux : dysgueusie
Troubles psychiatriques : insomnie
Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (y compris paradoxal), irritation de la gorge

Les effets indésirables suivants non mentionnés ci-dessus ont été rapportés durant la commercialisation du bromure d'aclidinium :

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux : nausées, stomatite
Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, réactions d'hypersensibilité
Troubles du système nerveux : étourdissements
Troubles rénaux et urinaires : dysurie, rétention urinaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée

Les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation du fumarate de formotérol :

Troubles cardiaques : angine de poitrine, hausse de la tension artérielle (y compris hypertension), arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syncope

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypokaliémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

De rares cas d'hypersensibilité, entre autres d'urticaire, de prurit, d'exanthème, d'œdème périphérique et parfois, de réactions anaphylactiques, telles qu'une hypotension grave et un œdème de Quincke, ont été signalés en association avec l'utilisation du fumarate de formotérol. Des cas isolés des effets indésirables suivants ont également été rapportés : altération du goût, nausées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* laissent croire que le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au métabolisme par le cytochrome P450 (CYP450) est limité dans le cas du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol.

Dans le cadre des essais cliniques, DUAKLIR GENUAIR a été administré en concomitance avec d'autres médicaments contre la MPOC, y compris des bronchodilatateurs beta₂-adrénergiques à courte durée d'action, des méthylxanthines et des stéroïdes en inhalation et par voie orale, sans signe clinique d'interactions médicamenteuses. Toutefois, aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec DUAKLIR GENUAIR.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de DUAKLIR GENUAIR avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des bêta₂-agonistes à longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Interactions métaboliques

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'aclidinium à dose thérapeutique ne devrait pas causer d'interactions avec les médicaments substrats de la glycoprotéine P ou avec les médicaments métabolisés par des enzymes du CYP450 et des estérases. Le fumarate de formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations d'importance thérapeutique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Traitement entraînant une hypokaliémie

Le traitement concomitant avec des dérivés de la méthylxanthine, des corticostéroïdes par voie orale (p. ex. la prednisone), ou des diurétiques n'épargnant pas le potassium peut potentialiser l'effet hypokaliémique possible des bêta₂-agonistes, et par conséquent, la prudence s'impose lors de l'emploi concomitant de ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir les effets des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. Par conséquent, on ne doit pas prendre DUAKLIR GENUAIR avec des bêta-bloquants (y compris des gouttes ophtalmiques), à moins que leur utilisation ne soit absolument

nécessaire. Le cas échéant, le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagé, bien qu'on doive dans ce cas faire preuve de prudence.

Médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc

Comme dans le cas d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, DUAKLIR GENUAIR doit être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, tels que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques ou les macrolides, parce que l'activité du formotérol, un composant de DUAKLIR GENUAIR, sur le système cardiovasculaire peut être potentialisée. Les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament possibles

Classe de médicaments	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc Inhibiteurs de la MAO Antidépresseurs tricycliques Antihistaminiques Macrolides	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire).	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Bêta-bloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Les bêta-bloquants peuvent affaiblir l'effet des bêta ₂ -agonistes ou s'y opposer.	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêta-bloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Traitement concomitant par des dérivés de la méthylxanthine, des corticostéroïdes oraux (p.ex. prednisone) ou des diurétiques sans épargne potassique	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie).	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs).	La prudence est de mise pendant l'emploi concomitant de sympathomimétiques à longue durée d'action, peu importe la voie d'administration.
Anticholinergiques	T	Interaction additive potentielle avec l'emploi concomitant d'anticholinergiques.	Éviter l'administration concomitante avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques.

Abréviations : T = théorique

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments. On ne s'attend à aucun effet d'importance clinique des aliments; par conséquent, aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été effectuée.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le médecin appelé à traiter des patients atteints de MPOC qui fument devrait en premier lieu leur recommander de cesser de fumer et leur offrir des conseils à cette fin, peu importe le tableau clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou emphysème. L'abandon du tabac apporte des bienfaits spectaculaires sur le plan symptomatique; de plus, il a été démontré que cette mesure confère un avantage sur le plan de la survie.
- À l'instar d'autres médicaments en inhalation contenant un bêta₂-agoniste, DUAKLIR GENUAIR doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. Il ne doit pas être administré en association avec d'autres médicaments qui contiennent un bêta-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, étant donné le risque de surdose.
- Lorsqu'il entreprend un traitement par DUAKLIR GENUAIR, le patient qui prenait régulièrement (p. ex. 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste en inhalation ou par voie orale à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus.
- Il faut informer le patient que pour tirer un bienfait optimal du traitement par DUAKLIR GENUAIR, il doit prendre ce médicament régulièrement, même en l'absence de symptômes.

Posologie recommandée

La dose recommandée est d'une inhalation de DUAKLIR GENUAIR deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

Posologie dans les cas particuliers

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Enfants et adolescents : DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Administration

DUAKLIR GENUAIR doit être administré deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, par inhalation orale.

Afin d'assurer l'administration adéquate de DUAKLIR GENUAIR, le médecin ou un autre professionnel de la santé qualifié devrait montrer au patient comment utiliser le dispositif d'inhalation GENUAIR (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS; Comment utiliser DUAKLIR GENUAIR).

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante dès que possible, sauf s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais revenir à l'horaire posologique habituel. Le patient ne doit jamais prendre une double dose.

SURDOSAGE

Il existe peu de données sur la prise en charge d'une surdose de DUAKLIR GENUAIR. De fortes doses de DUAKLIR GENUAIR peuvent entraîner des signes et des symptômes typiques des anticholinergiques (p. ex. sécheresse buccale, vision trouble, douleur oculaire, nausées et tachycardie) et/ou des bêta₂-agonistes (p. ex. nausées, vomissements, somnolence, hypertension, tremblements, céphalées, tachycardie, palpitations, étourdissements, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hypoglycémie et spasmes musculaires).

L'administration de DUAKLIR GENUAIR doit être interrompue en cas de surdosage. Un traitement symptomatique et de soutien est indiqué.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DUAKLIR GENUAIR est une association à dose fixe de deux bronchodilatateurs en inhalation : le bromure d'aclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (AMLA, aussi appelé anticholinergique à longue durée d'action) et le fumarate de formotérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). L'association de ces substances ayant des modes d'action différents entraîne une efficacité additive par rapport à celle de chacun des composants pris seul. En raison de la densité différentielle des récepteurs muscariniques et bêta₂-adrénergiques dans les voies respiratoires centrales et périphériques des poumons, les antagonistes muscariniques devraient être plus efficaces dans le relâchement des voies respiratoires centrales et les bêta₂-agonistes, dans le relâchement des voies respiratoires périphériques; le relâchement des voies respiratoires centrales et périphériques au moyen d'un traitement d'association pourrait contribuer aux effets bénéfiques d'un tel traitement sur la fonction pulmonaire. De plus amples renseignements au sujet de ces substances sont présentés ci-dessous.

Des études précliniques ont démontré que le bromure d'aclidinium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques. Il exerce un pouvoir similaire sur chacun des cinq récepteurs muscariniques retrouvés chez l'humain (M_1 à M_5), mais du point de vue de sa cinétique, il démontre une affinité plus forte pour le récepteur M_3 . Le bromure d'aclidinium séjourne longtemps sur les récepteurs M_3 et les résultats des études précliniques et des premières études cliniques chez des sujets sains indiquent que le bromure d'aclidinium fournit une protection liée à la dose et de longue durée (plus de 24 heures) contre la bronchoconstriction.

Selon des études non cliniques *in vitro* et *in vivo*, le bromure d'aclidinium entraîne une inhibition rapide, liée à la dose et de longue durée de la bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine en raison de sa forte affinité (K_i : 0,12 nM) et de son long temps d'occupation (demi-vie de 29 heures) sur les récepteurs muscariniques M_3 humains. En outre, le bromure d'aclidinium est rapidement hydrolysé en deux principaux métabolites inactifs.

Le fumarate de formotérol est un puissant agoniste sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action. Les effets pharmacologiques des bêta₂-agonistes, y compris du fumarate de formotérol, sont au moins en partie attribuables à la stimulation de l'adénylate-cyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique (AMP cyclique). Des taux accrus d'AMP cyclique entraînent le relâchement du muscle lisse bronchique ainsi que l'inhibition de la libération, par les cellules, et en particulier par les mastocytes, des médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate.

Pharmacodynamie

Les études cliniques ont montré que DUAKLIR GENUAIR procurait des améliorations d'importance clinique de la fonction pulmonaire comparativement au placebo (mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) au cours des 12 heures suivant son administration le matin et le soir par rapport au départ.

Les études ont montré que DUAKLIR GENUAIR commençait à agir rapidement, dans les 5 minutes de la première inhalation, par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Le délai d'action de DUAKLIR GENUAIR était comparable à celui du formotérol (12 mcg), le bêta₂-agoniste à action rapide. Les effets bronchodilatateurs maximaux (VEMS maximal) par rapport aux valeurs initiales étaient évidents dès le premier jour (304 mL) et se sont maintenus pendant la période de traitement de six mois (326 mL). Les effets bronchodilatateurs de DUAKLIR GENUAIR se sont maintenus pendant un an.

Électrophysiologie cardiaque

Comparativement au bromure d'aclidinium, au fumarate de formotérol et au placebo, aucun effet d'importance clinique de DUAKLIR GENUAIR sur les paramètres de l'ECG (y compris l'intervalle QT) n'a été observé durant les études de phase III d'une durée de 6 à 12 mois menées auprès d'environ 4000 patients atteints de MPOC dont 1111 avaient reçu DUAKLIR GENUAIR. En outre, aucun effet cliniquement significatif de DUAKLIR GENUAIR n'a été observé sur le rythme cardiaque mesuré à partir d'enregistrements par appareil Holter sur 24 heures dans un sous-groupe de 551 patients atteints de MPOC, parmi lesquels 114 recevaient DUAKLIR GENUAIR deux fois par jour.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de DUAKLIR GENUAIR

	C_{max} (pg/mL) ¹	ASC ₍₀₋₁₂₎ (pg*h/mL) ¹	t _{1/2} (h) ¹	Clairance totale (L/h) ²
Bromure d'aclidinium à 400 mcg	128,4 (54,0)	404,3 (190,6)	19,6 (7,3)	170 (60,5)
Fumarate de formotérol à 12 mcg	16,7 (5,3)	85,2 (24,1)	13,6 (1,9)	ND

Données présentées sous forme de moyenne arithmétique (É-T)

¹Valeur à l'état d'équilibre après l'inhalation deux fois par jour de doses de 400/12 mcg par des patients atteints de MPOC

²Administration intraveineuse à des sujets sains

ND : non disponible

Lorsque le fumarate de formotérol et le bromure d'aclidinium ont été administrés en association par inhalation, les paramètres pharmacocinétiques de chaque composant n'ont présenté aucune différence importante par rapport à ceux des composants administrés séparément.

Absorption : Après l'inhalation d'une dose unique de DUAKLIR GENUAIR, le bromure d'aclidinium et le fumarate de formotérol ont été rapidement absorbés dans le plasma, atteignant les concentrations plasmatiques maximales dans les 5 minutes suivant l'inhalation chez des sujets sains et dans les 24 minutes suivant l'inhalation chez les patients atteints de MPOC. Les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol observées chez les patients atteints de MPOC traités par DUAKLIR GENUAIR deux fois par jour pendant 5 jours ont été atteintes dans les 5 minutes de l'inhalation et étaient de 128 pg/mL et de 17 pg/mL, respectivement.

Distribution : Chez les sujets sains, le dépôt pulmonaire atteignait environ 30 % de la dose mesurée de bromure d'aclidinium. La plus grande partie de la dose (55 %) était déposée dans le tractus gastro-intestinal.

La liaison aux protéines plasmatiques du bromure d'aclidinium mesurée *in vitro* correspondait probablement à la liaison des métabolites aux protéines en raison de l'hydrolyse rapide du bromure d'aclidinium dans le plasma. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques atteignait 66 à 87 % dans le cas du métabolite acide et 12 à 26 % dans le cas du métabolite alcool. L'albumine est la protéine plasmatique principale qui se lie au bromure d'aclidinium.

La liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (principalement à l'albumine [34 %]). Les sites de liaison ne sont pas saturés dans l'intervalle de concentrations atteint avec les doses thérapeutiques.

Métabolisme : Le bromure d'aclidinium est rapidement et largement hydrolysé en ses dérivés alcool et acide inactifs sur le plan pharmacologique. Les concentrations plasmatiques du métabolite acide sont approximativement 100 fois plus élevées que celles du métabolite alcool et de la substance active intacte après l'inhalation. L'hydrolyse se produit par voie chimique (non enzymatique) et par voie enzymatique par l'intermédiaire des estérases, la butyrylcholinestérase étant la principale estérase humaine en cause. La faible biodisponibilité absolue de l'aclidinium inhalé (< 5 %) s'explique par le fait que l'aclidinium (intrapulmonaire ou dégluti) subit une hydrolyse importante avant et pendant son passage dans la grande circulation.

Le métabolisme par les enzymes du CYP450 joue un rôle mineur dans la clairance métabolique totale du bromure d'aclidinium.

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'aclidinium à dose thérapeutique ou ses métabolites ne sont ni inhibiteurs ni inducteurs des enzymes du CYP450 et n'inhibent pas les estérases (carboxylestérase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase). Des études *in vitro* ont montré qu'ils ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Le fumarate de formotérol est éliminé principalement par métabolisme. La glucuronidation directe est la voie majeure et l'O-déméthylation suivie d'une glucuronidation constitue une autre voie métabolique. Les isoenzymes du cytochrome P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 et CYP2A6 interviennent dans l'O-déméthylation du formotérol. Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique.

Élimination : Après l'inhalation de DUAKLIR GENUAIR, la demi-vie effective du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol est d'environ 10 heures.

La clairance totale du bromure d'aclidinium était d'environ 170 L/h après l'administration d'une dose par voie intraveineuse à de jeunes sujets sains, avec une variabilité interindividuelle de 36 %. Après administration intraveineuse de 400 mcg de bromure d'aclidinium radiomarqué à des sujets sains, environ 1 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de bromure d'aclidinium intact. Jusqu'à 65 % de la dose a été éliminée dans l'urine sous forme de métabolites et jusqu'à 33 % dans les fèces sous forme de métabolites.

Après inhalation de 200 mcg et de 400 mcg de bromure d'aclidinium par des sujets sains ou des patients atteints de MPOC, l'excrétion urinaire de bromure d'aclidinium intact était très faible (environ 0,1 % de la dose administrée), indiquant que le rôle de la clairance rénale dans la clairance plasmatique totale est mineur.

La majeure partie de la dose de fumarate de formotérol est transformée par le métabolisme hépatique puis éliminée par les reins. Après l'inhalation, de 6 à 9 % de la dose de formotérol délivrée est excrétée dans l'urine sous forme intacte ou sous forme de conjugués directs de formotérol. La clairance totale du formotérol est de 150 mL/min environ.

Cas particuliers et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Personnes âgées : Aucune étude de la pharmacocinétique de DUAKLIR GENUAIR n'a été réalisée chez des sujets âgés. Étant donné qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire

pour le bromure d'aclidinium ou pour le fumarate de formotérol chez les patients âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour DUAKLIR GENUAIR chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas de données portant précisément sur l'utilisation de DUAKLIR GENUAIR chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le bromure d'aclidinium ou pour le fumarate de formotérol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour DUAKLIR GENUAIR.

Insuffisance rénale : Il n'y a pas de données portant précisément sur l'utilisation de DUAKLIR GENUAIR chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le bromure d'aclidinium ou pour le fumarate de formotérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour DUAKLIR GENUAIR.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservez entre 15 et 30 °C.

DUAKLIR GENUAIR doit être conservé à l'intérieur de la pochette scellée jusqu'au début de la période d'administration et utilisé dans les 60 jours suivant l'ouverture de la pochette.

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque dose de DUAKLIR GENUAIR contient 400 mcg de bromure d'aclidinium et 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté. Cette dose correspond à une dose délivrée (la dose quittant l'embout buccal) de 396 mcg de bromure d'aclidinium (équivalent à 340 mcg d'aclidinium) et de 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

Chaque dose contient du lactose monohydraté (qui contient une protéine du lait).

DUAKLIR GENUAIR est une poudre blanche ou quasi blanche dans un inhalateur blanc avec un indicateur de doses intégré et un bouton d'administration orange.

Le produit est offert comme suit :

Boîte contenant un inhalateur avec 30 doses mesurées.

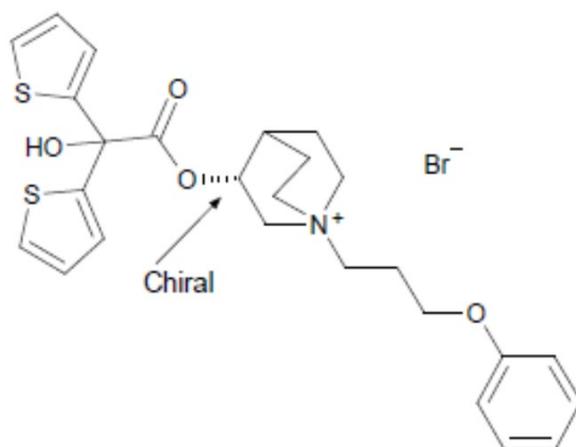
Boîte contenant un inhalateur avec 60 doses mesurées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	bromure d'aclidinium
Nom chimique :	bromure de (3 <i>R</i>)-3-[(hydroxy)di(thiophén-2-yl)acétyloxy]-1-(3-phénoxypropyl)-1λ ⁵ -azabicyclo[2.2.2] octane-1-ylum
Formule moléculaire :	C ₂₆ H ₃₀ NO ₄ S ₂ Br
Masse moléculaire :	564,56
Formule développée :	

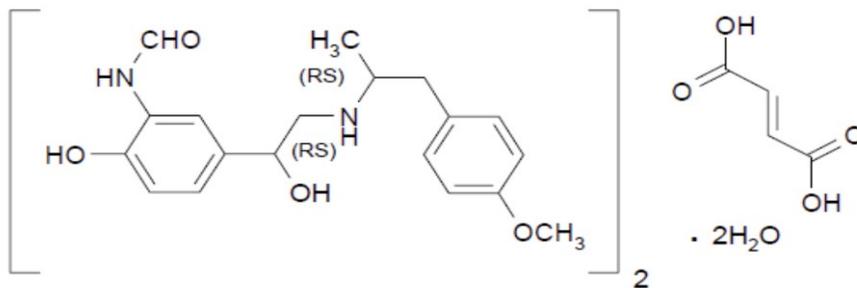


Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou quasi blanche, avec un point de fusion entre 224 et 229 °C.

Le bromure d'aclidinium est modérément soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane et le toluène. Il est très légèrement soluble (< 1 mg/mL) dans les acides faibles (0,1 M) et les solutions tampons à des valeurs de pH acides. Le bromure d'aclidinium est légèrement dégradé dans les solutions acides et complètement dégradé dans les solutions basiques de pH supérieur à 9.

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	fumarate de formotérol dihydraté
Nom chimique :	(±)-N-[2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide, E-butènedioate (2:1 sel) dihydraté
Formule moléculaire :	C ₄₂ H ₅₂ N ₄ O ₁₂ •2H ₂ O
Masse moléculaire :	840,9
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou quasi blanche ou jaunâtre. Point de fusion entre 135,0 et 142,0 °C, où il y a décomposition.

Le fumarate de formotérol dihydraté est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans le 2-propanol et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile. Le pH d'une solution contenant 0,1 % de fumarate de formotérol dihydraté dans l'eau est de 5,5 à 6,5.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et plan des essais

L'efficacité de DUA KLIR GENUAIR (bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol dihydraté) a été établie dans le cadre de deux essais cliniques déterminants à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo et par un agent actif d'une durée de six mois (M/40464/30 et LAC-MD-31). La persistance de l'efficacité a été évaluée dans une prolongation de six mois de l'étude LAC-MD-31 et dans une autre étude contrôlée de 12 mois avec répartition aléatoire, dans laquelle l'innocuité à long terme a également été évaluée. Dans ces études, 3986 patients de 40 ans et plus ayant reçu un diagnostic de MPOC stable modérée à grave (présentant un VEMS après bronchodilatation ≥ 30 % et < 80 % de la valeur normale prédite) et ayant des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années ont été inscrits. Au cours de ces études, les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement stable avec des corticostéroïdes par inhalation, de faibles doses de corticostéroïdes par voie orale, une oxygénothérapie (si moins de 15 h/jour) ou des méthylxanthines et à utiliser le salbutamol comme médicament de secours.

Le plan de l'étude et les caractéristiques démographiques des patients de ces études sont décrits au [tableau 4](#).

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques déterminants portant sur la MPOC (Population en intention de traiter)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude ^a (n = nombre)	Âge moyen ^a (plage)	Sexe
M/40464/30	Multicentrique, contrôlée par placebo et agent actif, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles	BA/FF, 400/12 mcg BA/FF, 400/6 mcg BA, 400 mcg FF, 12 mcg Placebo 2 fois par jour Inhalation orale 24 semaines	BA/FF 400/12 mcg : n = 385 BA/FF 400/6 mcg : n = 381 BA 400 mcg : n = 385 FF 12 mcg : n = 384 Placebo : n = 194	63 ans (40-85 ans)	Hommes : 67,6 % Femmes : 32,4 %
LAC-MD-31	Multicentrique, contrôlée par placebo et agent actif, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles	BA/FF, 400/12 mcg BA/FF, 400/6 mcg BA, 400 mcg FF 12 mcg Placebo 2 fois par jour Inhalation orale 24 semaines	BA/FF 400/12 mcg : n = 335 BA/FF 400/6 mcg : n = 333 BA 400 mcg : n = 337 FF 12 mcg : n = 332 Placebo : n = 332	64 ans (40-93 ans))	Hommes : 53,1 % Femmes : 46,9 %

BA = bromure d'aclidinium ; FF = fumarate de formotérol ; ITT = intention de traiter

^aPopulation de l'analyse de l'innocuité comprenant tous les patients qui ont pris au moins une dose de produit médicinal expérimental et qui ont été comptés une fois

Dans les données regroupées des études déterminantes d'une durée de six mois, le VEMS prédit moyen en pourcentage après l'inhalation du bronchodilatateur à la sélection était de 53,9 % (fourchette : 28,0-85,8 %).

Les deux études déterminantes avaient pour paramètres d'évaluation principaux la variation par rapport au départ du VEMS une heure après l'inhalation et du VEMS minimal après 24 semaines (comparativement au bromure d'aclidinium à 400 mcg et au fumarate de formotérol à 12 mcg, respectivement) et visaient à démontrer les contributions distinctes du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol de DUAKLIR GENUAIR à la bronchodilatation. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient l'amélioration entre le début et la semaine 24 de la cote focale à l'indice TDI (*Transition Dyspnea Index*) et la variation entre le début et la semaine 24 du score total au questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*). Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient l'utilisation du médicament de secours.

Résultats d'études

Fonction pulmonaire

L'inhalation de DUAKLIR GENUAIR deux fois par jour par des patients atteints de MPOC modérée à grave a entraîné des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS) par rapport au placebo dans les études M/40464/30 et LAC-MD-31.

Dans l'étude M/40464/30, DUAKLIR GENUAIR a produit des améliorations statistiquement significatives du VEMS 1 heure après l'inhalation par rapport au placebo et au bromure d'aclidinium de 299 mL et de 125 mL, respectivement ($p < 0,0001$ dans les deux cas) et des améliorations statistiquement significatives du VEMS minimal à la semaine 24 par rapport au placebo et au fumarate de formotérol de 143 mL et de 85 mL, respectivement ($p < 0,0001$ dans les deux cas). Dans l'étude LAC-MD-31, DUAKLIR GENUAIR a produit des améliorations statistiquement significatives du VEMS 1 heure après l'inhalation par rapport au placebo et au bromure d'aclidinium de 284 mL et de 108 mL, respectivement ($p < 0,0001$ dans les deux cas) et des améliorations du VEMS minimal par rapport au placebo et au fumarate de formotérol de 130 mL ($p < 0,0001$) et de 45 mL ($p = 0,01$), respectivement.

Les effets de DUAKLIR GENUAIR sur les paramètres de fonction pulmonaire ont été observés dans les 5 minutes suivant l'administration de la première dose et se sont maintenus pendant tout l'intervalle posologique. Un effet soutenu dans le temps a été observé dans les études de phase III de six mois (voir la [figure 1](#) et la [figure 2](#) pour des données représentatives de l'étude M/40464/30) et de un an.

Figure 1 : Variation moyenne (méthode des moindres carrés) du VEMS par rapport au départ (L) 1 heure après l'inhalation à différents points d'évaluation jusqu'à la semaine 24 : M/40464/30

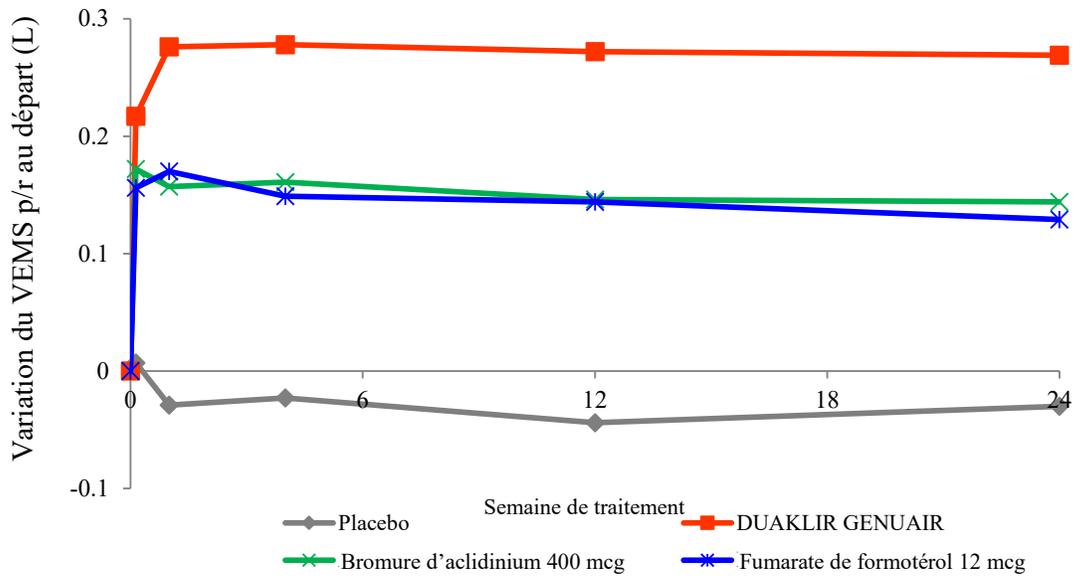
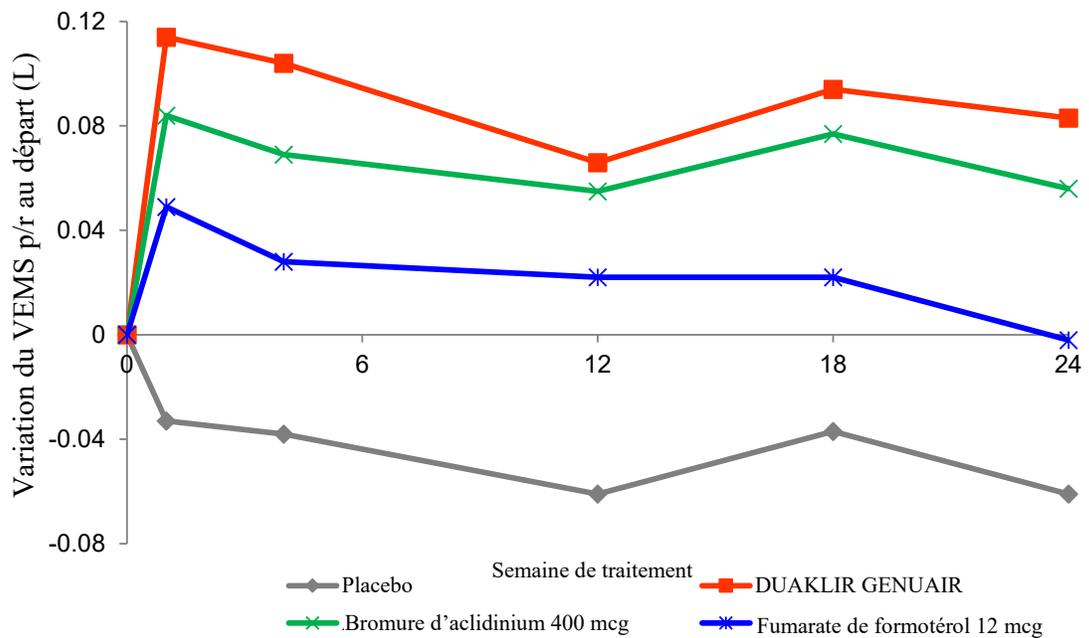


Figure 2 : Variation moyenne (méthode des moindres carrés) du VEMS minimal par rapport au départ (L) à différents points d'évaluation jusqu'à la semaine 24 : M/40464/30



Résultats liés aux symptômes

Les effets de DUAKLIR GENUAIR sur la dyspnée et l'état de santé propre à la maladie ont été évalués au moyen de l'indice TDI (*Transition Dyspnea Index*) et du questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), respectivement.

Après 24 semaines de traitement, DUAKLIR GENUAIR a procuré des améliorations statistiquement significatives ($p < 0,0001$) et d'importance clinique de l'essoufflement (évalué avec l'indice TDI), les différences moyennes par rapport au placebo se chiffrant à 1,29 unité (IC à 95 % = 0,73 à 1,86) et à 1,44 unité (IC à 95 % = 0,85 à 2,02) respectivement dans les études M/40464/30 et LAC-MD-31. Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'importance clinique de la cote focale à l'indice TDI (définie comme une augmentation d'au moins 1 unité) était plus élevé sous DUAKLIR GENUAIR que sous placebo dans l'étude M/40464/30 (64,8 % comparativement à 45,5 %, risque relatif approché [RRA] = 2,54, IC à 95 % : 1,57 à 4,10) et l'étude LAC-MD-31 (58,1 %, comparativement à 36,6 %, RRA = 2,8, IC à 95 % : 1,77 à 4,4).

L'analyse des données groupées de ces deux études a montré que DUAKLIR GENUAIR était associé à des améliorations plus importantes de la cote focale à l'indice TDI que le bromure d'aclidinium (0,4 unité, IC à 95 % : 0,1 à 0,8, $p = 0,016$) et que le fumarate de formotérol (0,5 unité, IC à 95 % : 0,1 à 0,8, $p = 0,009$).

Après 24 semaines de traitement, DUAKLIR GENUAIR a procuré des améliorations de l'état de santé propre à la maladie (évalué par le score total au questionnaire SGRQ) par rapport au placebo (-4,35 unités, IC à 95 % : -6,46 à -2,24, $p < 0,0001$) dans l'étude LAC-MD-31 seulement. Le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration d'importance clinique du score SGRQ total (définie par une diminution d'au moins 4 unités) par rapport au départ était plus élevée sous DUAKLIR GENUAIR que sous placebo (58,2 % comparativement à 38,7 %, RRA = 2,26, IC à 95 % : 1,41 à 3,61) dans l'étude LAC-MD-31 seulement.

Selon l'analyse des données groupées des études LAC-MD-31 et M/40464/30, DUAKLIR GENUAIR a procuré des améliorations plus importantes du score SGRQ total que le fumarate de formotérol (-1,7 unité; IC à 95 % : -3,2 à -0,3, $p = 0,018$) ou que le bromure d'aclidinium (-0,8 unité, IC à 95 % : -2,2 à 0,6, $p = 0,273$).

Utilisation de médicaments de secours

Une analyse des données regroupées a montré que DUAKLIR GENUAIR réduisait l'utilisation de médicaments de secours sur 6 mois comparativement au placebo (de 0,9 bouffée par jour, IC à 95 % : 1,1 à 0,7 [$p < 0,0001$]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée pour évaluer les paramètres pharmacodynamiques primaires et secondaires de l'association du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol dans des modèles animaux puisque ces deux substances ont été largement étudiées individuellement; elles ont des modes d'action différents et aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée.

Le bromure d'aclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques M₃ réversible et à longue durée d'action avec un début d'action rapide. La bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine et la sécrétion de mucus sont médiées par les récepteurs M₃ des cellules du muscle lisse et des glandes sous-muqueuses des voies respiratoires, respectivement. Ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans la pathologie des voies respiratoires dans la MPOC. Le bromure d'aclidinium présentait de fortes affinités pour chacun des cinq récepteurs muscariniques humains, avec des constantes d'affinité de 0,09, 0,1, 0,12, 0,25 et 0,16 nM pour les récepteurs M₁, M₂, M₃, M₄ et M₅, respectivement. Le temps d'occupation (demi-vie) du récepteur M₃ par le bromure d'aclidinium était de 29,2 heures. Les rapports cinétiques M₃/M₂ et M₃/M₁ avec le bromure d'aclidinium étaient de 6,3 et de 4,2.

Le principal effet thérapeutique du fumarate de formotérol est le soulagement et la prévention de la bronchoconstriction par le relâchement des muscles lisses des voies respiratoires par l'entremise d'une interaction spécifique avec des récepteurs bêta₂-adrénergiques. De nombreuses études ont confirmé que le fumarate de formotérol est très puissant et qu'il possède une activité intrinsèque élevée et une très haute affinité pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques.

Pharmacologie liée à l'innocuité

Des études non cliniques des effets de l'association du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol sur des paramètres cardiovasculaires ont révélé une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi que des arythmies à des expositions dépassant 286 fois dans le cas de l'aclidinium et 71 fois dans le cas du formotérol (selon la C_{max}) l'exposition maximale chez les humains, des observations qui sont donc considérées comme dénuées d'importance clinique. Ces effets sont des réponses pharmacologiques exagérées connues liées aux bêta₂-agonistes.

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique

Une étude à répartition aléatoire et à triple permutation en mode ouvert a été réalisée chez des sujets sains pour établir dans quelle mesure les composants de l'association du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol à 400/12 mcg influençaient leurs propriétés pharmacocinétiques respectives. La pharmacocinétique d'une dose unique de bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol à 400/12 mcg a été évaluée par rapport aux composants individuels (bromure d'aclidinium à 400 mcg et fumarate de formotérol à 12 mcg).

L'étude a montré que l'exposition plasmatique globale (aire sous la courbe de l'évolution de la concentration en fonction du temps entre le temps zéro et la dernière valeur mesurable [ASC_{0-t}]) au bromure d'aclidinium et au fumarate de formotérol en monothérapie n'était pas significativement différente de celle obtenue avec l'association fixe. Aucune indication d'une interaction pharmacocinétique significative entre le bromure d'aclidinium et le fumarate de formotérol n'a été observée.

Pharmacodynamie

Durée et persistance des effets sur la fonction pulmonaire

Une sous-étude de spirométries en série de 12 heures visant à évaluer la bronchodilatation en fonction du temps sur 12 heures après l'inhalation a été réalisée dans le cadre des études M/40464/30 (n = 366) et LAC-MD-31 (n = 270) (voir ESSAIS CLINIQUES). Des augmentations statistiquement et cliniquement significatives des variations moyennes

ajustées du VEMS par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec DUA KLIR GENUAIR à 400/12 mcg par rapport au placebo à tous les points d'évaluation, allant de 5 minutes jusqu'à 12 heures après l'inhalation le jour 1 et de 0,5 à 12 heures après l'inhalation la semaine 24 (voir la [figure 3](#) et la [figure 4](#)).

Figure 3 : Variation moyenne (méthode des moindres carrés) du VEMS par rapport au départ (L) durant les 12 heures suivant l'inhalation le jour 1 : M/40464/30 (population de la sous-étude de spirométrie)

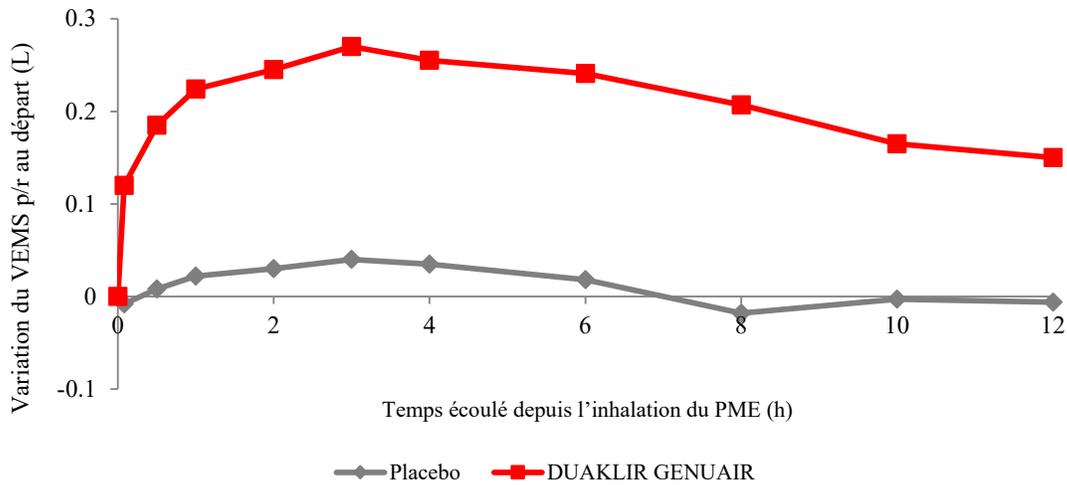
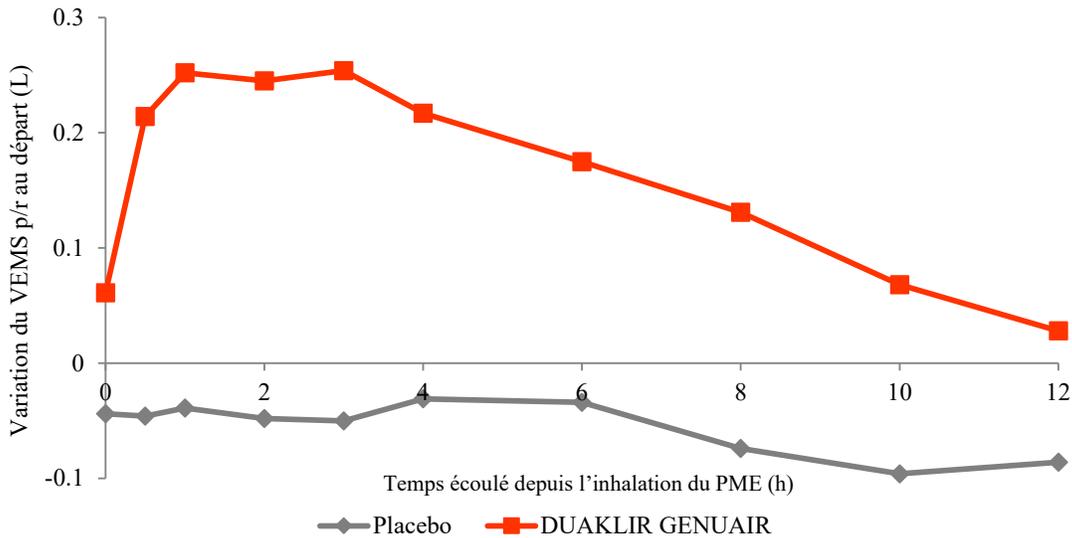


Figure 4 : Variation moyenne (méthode des moindres carrés) du VEMS par rapport au départ (L) durant les 12 heures suivant l'inhalation la semaine 24 : M/40464/30 (population de la sous-étude de spirométrie)



PME = Produit médicamenteux expérimental

TOXICOLOGIE

Les données non cliniques ne révèlent aucune observation d'importance clinique concernant l'utilisation chez les humains du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol à l'issue des études classiques de l'innocuité pharmacologique, de la toxicité de doses répétées, de la génotoxicité et de la carcinogénicité ainsi que de la toxicité pour la reproduction et le développement.

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées de l'association du bromure d'aclidinium et du fumarate de formotérol a été évaluée dans des études de toxicité par inhalation de 4 semaines et de 13 semaines chez le chien. Les résultats sont compatibles avec l'activité générale typiquement associée aux anticholinergiques et aux bêta₂-agonistes et sont présentés dans le [tableau 5](#).

Tableau 5 : Études sur la toxicologie de doses répétées – Association bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses de bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol (mcg/kg/jour)	Principales observations
Doses répétées 4 semaines	Chien Beagle	Inhalation	0/0 (lactose), 33/2, 100/6 et 500/30	<p>Mortalité : Tous les animaux ont survécu</p> <p>- Aclidinium/formotérol 33/2 : Augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de l'amplitude de l'onde P et réduction des intervalles PQ et QT; la pathologie clinique a révélé une hausse du taux de potassium (mâles)</p> <p>- Acclidinium/formotérol 100/6 : Muqueuses buccales sèches; augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de l'amplitude de l'onde P et réduction des intervalles PQ et QT; l'ECG a révélé des arythmies ventriculaires et une tachycardie ventriculaire multifocale durant la semaine 1; la pathologie clinique a révélé une hausse du taux de potassium (femelles)</p> <p>- Acclidinium/formotérol 500/30 : Muqueuses buccales sèches; yeux secs; zones enflées et érythème autour de la bouche; diminution de la consommation d'aliments et perte de poids corporel chez les femelles; augmentation de la fréquence cardiaque; augmentation de l'amplitude de l'onde P et réduction des intervalles PQ et QT; la fréquence cardiaque sur 24 h était inférieure durant la semaine 4 comparativement à la semaine 1; l'ECG a révélé des arythmies ventriculaires et une tachycardie ventriculaire multifocale durant la semaine 1; la pathologie clinique a révélé une hausse du taux de potassium (mâles et femelles) et de créatinine (femelles); l'histopathologie a révélé une fibrose minime ou légère du muscle papillaire du cœur et une prolifération modérée de la média des artères intramurales du muscle papillaire (ces lésions n'ont pas été notées après le rétablissement)</p> <p>DSENO : Acclidinium/formotérol 100/6 mcg/kg/jour</p>

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses de bromure d'aclidinium/fumarate de formotérol (mcg/kg/jour)	Principales observations
Doses répétées 13 semaines	Chien Beagle	Inhalation	0/0 (lactose), 33/2, 100/6, 300/18, 300/0 et 0/18	<p>Mortalité : Tous les animaux ont survécu</p> <p>- Acclidinium/formotérol 33/2 et acclidinium/formotérol 100/6 : Augmentation de la fréquence cardiaque; la pathologie clinique a révélé une hausse du taux de créatinine</p> <p>- Acclidinium/formotérol 300/18 : Augmentation de la fréquence cardiaque; la pathologie clinique a révélé une hausse du taux de créatinine; l'ECG a révélé une légère augmentation de l'amplitude de l'onde P et une réduction des intervalles PQ et QT; une tachycardie ventriculaire multifocale persistante ou une tachycardie ventriculaire intermittente accompagnée de complexes ventriculaires prématurés ont été observées 24 h après le premier jour d'administration chez deux animaux; aucun changement morphologique n'a été noté dans le muscle cardiaque</p> <p>- Acclidinium/formotérol 300/0 : Tachycardie transitoire; un animal présentait des complexes ventriculaires prématurés</p> <p>- Acclidinium/formotérol 0/18 : Augmentation de la fréquence cardiaque; la pathologie clinique a révélé une augmentation de la créatinine. L'ECG a révélé une légère augmentation de l'amplitude de l'onde P et une diminution des intervalles PQ et QT</p> <p>DSENO : Acclidinium/formotérol 100/6 mcg/kg/jour</p>

DSENO = dose sans effet nocif observé

Étant donné que le bromure d'acclidinium et le fumarate de formotérol se sont révélés non génotoxiques et non cancérogènes individuellement et que le profil de toxicité de chacune des deux substances sur la reproduction et le développement a été suffisamment caractérisé, aucune étude n'a été effectuée sur la génotoxicité, la carcinogénicité ou la toxicité pour la reproduction de l'association du bromure d'acclidinium et du fumarate de formotérol.

Génotoxicité

Bromure d'acclidinium

Les résultats de l'essai bactérien *in vitro* sur la mutation génique ainsi que l'essai *in vitro* sur le locus du gène de la thymidine kinase dans des cellules de lymphome murin en présence d'activation métabolique se sont révélés positifs quand le bromure d'acclidinium a été soumis à ces tests. Cependant, les résultats se sont révélés négatifs d'après le test du micronoyau *in vivo* sur des cellules de souris et le test de synthèse d'ADN non programmée *in vivo/in vitro* sur des hépatocytes de rat.

Fumarate de formotérol

Des tests de mutagénicité couvrant un large éventail de paramètres expérimentaux ont été réalisés. Aucun effet génotoxique n'a été observé dans l'un ou l'autre des essais *in vitro* ou *in vivo* réalisés.

Carcinogénicité

Bromure d'acridinium

Des études d'inhalation sur deux ans ont été menées chez la souris et le rat pour évaluer le potentiel carcinogène du bromure d'acridinium. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez le rat et la souris à des doses cibles de bromure d'acridinium pouvant atteindre 0,20 et 2,4 mg/kg/jour, respectivement (environ 6 et 55 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'ASC des concentrations de bromure d'acridinium et de ses métabolites).

Fumarate de formotérol

Des études de carcinogénicité de deux ans réalisées chez le rat et la souris n'ont révélé aucun pouvoir carcinogène.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Bromure d'acridinium

Les effets du bromure d'acridinium sur la fertilité et sur la période allant du développement embryonnaire précoce à l'implantation, au développement embryo-fœtal et au développement pré- et post-natal ont été étudiés. Le bromure d'acridinium a compromis plusieurs indices de fertilité et de performance reproductive (augmentation du délai précédant l'accouplement, diminution du taux de conception, diminution du nombre de corps jaunes, augmentation des pertes avant l'implantation avec diminution subséquente du nombre d'implantations et d'embryons vivants) tant chez les rats mâles que femelles auxquels il était administré à des doses supérieures ou égales à 0,8 mg/kg/jour (environ 9 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain d'après l'ASC des concentrations de bromure d'acridinium et de ses métabolites). Ces effets indésirables sur la fertilité ont été observés en présence de toxicité paternelle, comme le montrent les cas de mortalité et la diminution du poids corporel. Cependant, aucun effet n'a été observé sur l'indice d'accouplement et sur le nombre de spermatozoïdes et leur morphologie. Les évaluations de la fertilité effectuées séparément (mâles traités accouplés avec des femelles non traitées; femelles traitées accouplées avec des mâles non traités) n'ont montré aucun effet sur les rats mâles et femelles à des doses inhalées de 1,9 et de 0,8 mg/kg/jour, respectivement (environ 20 et 9 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'ASC des concentrations de bromure d'acridinium et de ses métabolites).

Fumarate de formotérol

Des études sur la reproduction chez le rat n'ont révélé aucune altération de la fécondité ni aucun effet sur le développement embryonnaire précoce à des doses orales pouvant atteindre 3 mg/kg (environ 1000 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez les humains en mg/m²).

Dans une étude périnatale et postnatale menée chez le rat, une diminution du taux de survie des petits a été notée. En raison de cette observation, une étude sur l'allaitement a également été réalisée. Des portées de femelles traitées ont été allaitées par des femelles non traitées et

inversement. Les résultats laissent entendre que la mortalité des petits est associée au traitement de la mère pendant la période périnatale. Dans ce contexte, le passage démontré du formotérol dans le lait des rates en lactation constitue un fait important. Des «côtes ondulées» ont été observées chez les fœtus dans l'étude de tératologie chez le rat, ce qui pourrait être la conséquence de la force disproportionnée des contractions musculaires (p. ex. muscles cervicaux et abdominaux) en présence d'un retard d'ossification. Aucun des petits examinés le jour 21 du sevrage ne présentait cette caractéristique. Dans l'étude de tératologie sur le formotérol chez le lapin, la seule observation a été une diminution du nombre de fœtus viables par portée à la dose élevée de 500 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'Urzo A.D., Rennard S.I., Kerwin E.M. *et al.* Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):123.
2. Monographie de produit : Foradil®. Bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Montréal, Canada.
3. Monographie de produit : Tudorza® Genuair®. Antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA). AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Canada.

IMPORTANT : À LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr DUAKLIR® GENUAIR®

**bromure d'acélinium/fumarate de formotérol dihydraté en
poudre sèche pour inhalation orale**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DUAKLIR GENUAIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DUAKLIR GENUAIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nuisible même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

Raison d'utiliser ce médicament

DUAKLIR GENUAIR est utilisé à long terme pour aider à dégager les voies respiratoires chez les adultes présentant des problèmes respiratoires causés par une maladie pulmonaire qu'on appelle maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

DUAKLIR GENUAIR n'est PAS conçu pour le traitement de l'asthme ou des symptômes soudains ou graves de MPOC.

Si vous êtes fumeur, il est important que vous cessiez de fumer. L'abandon du tabac aidera à réduire les symptômes de MPOC et pourrait allonger votre espérance de vie.

Effets de ce médicament

DUAKLIR GENUAIR contient deux ingrédients actifs :

- Le bromure d'acélinium est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA).
- Le fumarate de formotérol dihydraté est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Ces deux composés appartiennent à une classe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Les bronchodilatateurs aident à ouvrir les voies respiratoires en provoquant le relâchement des muscles qui les entourent. Ainsi, une plus grande quantité d'air peut entrer dans les poumons et en sortir, ce qui facilite la respiration des patients atteints de MPOC et aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

Ce médicament ne guérit pas la MPOC, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est important que vous preniez DUAKLIR GENUAIR régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas DUAKLIR GENUAIR :

- si vous êtes allergique au bromure d'acélinium, au fumarate de formotérol ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- si vous présentez des symptômes soudains et graves de MPOC (ce qu'on appelle une «exacerbation» de MPOC), comme un essoufflement soudain ou une respiration sifflante. Si vous avez ce type de crise, vous devez utiliser un bronchodilatateur par inhalation à début d'action rapide et à courte durée d'action, comme le salbutamol (médicament de secours). Gardez votre médicament de secours avec vous en tout temps;
- pour traiter l'asthme.

Ingrédients médicinaux

bromure d'acélinium et fumarate de formotérol dihydraté

Ingrédients non médicinaux

lactose monohydraté

Formes pharmaceutiques

Poudre sèche pour inhalation orale : 400 mcg de bromure d'acélinium et 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté. L'inhalateur contient 60 doses mesurées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
DUAKLIR GENUAIR ne doit être utilisé que pour traiter la MPOC.
DUAKLIR GENUAIR ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.

Vous devez savoir que chez les patients atteints d'asthme, les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peuvent augmenter le risque de décès associé à l'asthme. Dans une vaste étude sur l'asthme, plus de patients ayant utilisé un autre BALA (salmétérol) sont décédés par suite d'un problème lié à l'asthme que ceux qui n'avaient pas pris ce BALA. Cette observation peut également s'appliquer à DUAKLIR GENUAIR.

AVANT d'utiliser DUAKLIR GENUAIR, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez des problèmes cardiaques, comme des battements cardiaques rapides ou irréguliers ou un signal électrique anormal appelé «allongement de l'intervalle QT»;
- faites de l'hypertension;
- êtes atteint de diabète;
- avez un faible taux de potassium dans le sang;
- avez des convulsions;
- avez des problèmes de glande thyroïde ou une maladie touchant la glande thyroïde;
- avez une tumeur dans l'une de vos glandes surrénales (phéochromocytome);
- prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;

- allaitez. On ignore si DUAKLIR GENUAIR peut passer dans le lait maternel;
- prenez des médicaments tels que des gouttes pour les yeux ou tout médicament en vente libre;
- avez des problèmes aux yeux comme le glaucome, une douleur aux yeux ou une vision trouble, ou si vous voyez des halos autour des lumières ou voyez des images colorées;
- présentez une augmentation du volume de la prostate, des difficultés à uriner ou une douleur en urinant;
- avez une allergie grave aux protéines du lait. Consultez votre médecin en cas de doute;
- avez des allergies à des aliments ou à des médicaments.

DUAKLIR GENUAIR ne devrait pas être pris plus de deux fois par jour. Ne dépassez pas la dose prescrite.

Si vous consultez tout autre médecin, dentiste ou pharmacien, n'oubliez pas de les informer que vous prenez ce médicament.

Au cours du traitement par DUAKLIR GENUAIR, avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- **Cessez de prendre DUAKLIR GENUAIR et avisez immédiatement votre médecin** si vous présentez une sensation d'oppression à la poitrine, de la toux, une respiration sifflante ou de l'essoufflement immédiatement après l'inhalation de DUAKLIR GENUAIR (signes de bronchospasme).
- **Cessez de prendre DUAKLIR GENUAIR et avisez immédiatement votre médecin** si 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, une éruption cutanée (signes de réaction d'hypersensibilité). Ne réutilisez pas DUAKLIR GENUAIR tant que vous n'aurez pas consulté votre médecin.
- **Cessez de prendre DUAKLIR GENUAIR et avisez immédiatement votre médecin** si vous avez une douleur ou une sensation de malaise aux yeux, si votre vue se brouille temporairement, si vous voyez des halos ou des images colorées et que vous avez les yeux rouges; il pourrait s'agir de signes d'une crise aiguë de glaucome à angle fermé.
- Si vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent durant votre traitement.

DUAKLIR GENUAIR ne soulage pas les symptômes soudains de la MPOC. Gardez toujours sur vous un bronchodilatateur à courte durée d'action pour traiter les symptômes aigus de MPOC. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur par inhalation à courte durée d'action, demandez à votre médecin de vous en prescrire un.

Obtenez des soins médicaux d'urgence si :

- vos problèmes respiratoires s'aggravent rapidement;
- votre bronchodilatateur à courte durée d'action ne soulage pas vos problèmes respiratoires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Évitez de conduire ou d'utiliser des machines, si vous vous sentez étourdi ou avez une vision trouble ou des maux de tête.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou pharmacien de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec DUAKLIR GENUAIR :

- Tout médicament ressemblant à DUAKLIR GENUAIR (renfermant des ingrédients actifs identiques ou similaires, par exemple des médicaments contenant de l'aclidinium, du tiotropium, de l'ipratropium, du glycopyrronium, du formotérol ou du salmétérol).
- Corticostéroïdes oraux (prednisone).
- Diurétiques (pilules qui éliminent l'eau).
- Médicaments à base de xanthine (tels que la théophylline) utilisés pour traiter l'asthme.
- Bêta-bloquants utilisés pour traiter la haute pression (hypertension) ou des problèmes cardiaques (par exemple l'aténolol ou le propranolol) ou le glaucome (par exemple le timolol en gouttes pour les yeux).
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression ou une humeur triste (inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs tricycliques).
- Antibiotiques de type macrolide (comme l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine).
- Antihistaminiques.
- Anesthésiques par inhalation comme les hydrocarbures hydrogénés (p. ex. l'halothane), qu'on utilise pendant les interventions chirurgicales. Informez votre médecin que vous utilisez DUAKLIR GENUAIR si vous devez subir une opération sous anesthésie.

Autres médicaments : Les médicaments tels que la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques et les antidépresseurs tricycliques peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QT et à un risque accru de problèmes cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Veillez à toujours utiliser DUAKLIR GENUAIR en suivant exactement les directives de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Utilisez DUAKLIR GENUAIR même si vous n'avez pas de problèmes respiratoires ou d'autres symptômes de MPOC.
- N'utilisez pas DUAKLIR GENUAIR plus de deux fois par jour ni à des doses plus élevées que celles recommandées par votre médecin.
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en discuter d'abord avec votre médecin.
- Vous pouvez utiliser DUAKLIR GENUAIR n'importe quand avant ou après la prise d'aliments ou de boissons.

Dose habituelle pour adultes

La dose recommandée est d'une inhalation deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

Surdose

Si vous pensez avoir pris trop de DUA KLIR GENUAIR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose de DUA KLIR GENUAIR, inhalez la dose dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas une double dose pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Mode d'emploi

Avant d'utiliser l'inhalateur DUA KLIR GENUAIR, lisez le mode d'emploi au complet. Il est important de lire ces renseignements étant donné que GENUAIR pourrait fonctionner différemment des inhalateurs que vous avez utilisés. Si vous avez des questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Le mode d'emploi est divisé de la manière suivante :

- Pour commencer
- Étape 1 : Préparez votre dose
- Étape 2 : Inhalez votre médicament
- Renseignements additionnels

Pour commencer

DUA KLIR GENUAIR est un inhalateur multidose qui utilise votre souffle pour libérer le médicament directement dans les poumons. Il est important de vous familiariser avec les parties de votre inhalateur GENUAIR (figure A).

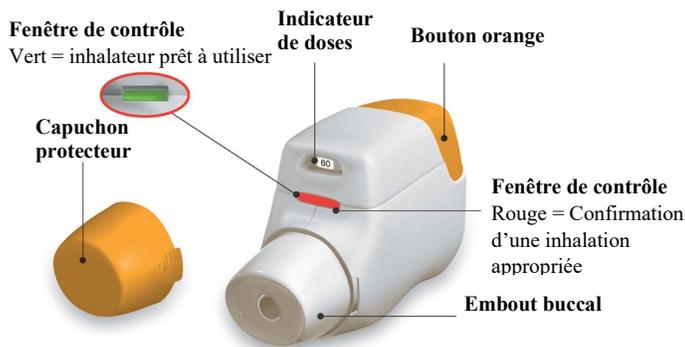


Figure A

Avant l'utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirez la pochette scellée et retirez-en l'inhalateur. Jetez la pochette et le dessiccant.
- N'appuyez pas** sur le bouton orange.

- Retirez le capuchon protecteur en pressant légèrement les flèches marquées de chaque côté (figure B).

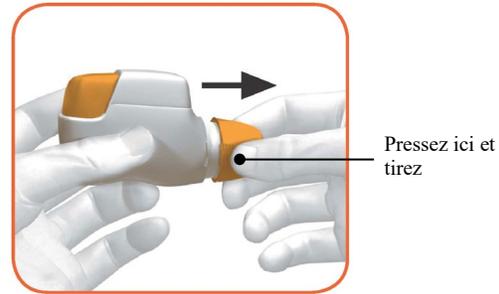


Figure B

ÉTAPE 1 : Préparez votre dose

- 1.1 Examinez l'ouverture de l'embout buccal et assurez-vous que rien ne la bloque (figure C).
- 1.2 Examinez la fenêtre de contrôle. Elle doit être rouge (figure C).



Figure C

- 1.3 Tenez l'inhalateur horizontalement, l'embout buccal vers vous et le bouton orange sur le dessus (figure D).



Figure D

- 1.4 Appuyez à fond sur le bouton orange pour charger votre dose (figure E).

Lorsque vous enfoncez complètement le bouton, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

Assurez-vous que le bouton orange est sur le dessus. **N'inclinez pas l'inhalateur.**

1.5 Relâchez le bouton orange (figure F).

Assurez-vous de relâcher le bouton pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Figure E



Figure F

Vérification :

1.6 Assurez-vous que la fenêtre de contrôle est maintenant verte (figure G). Votre médicament est prêt à être inhalé.

Passez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament».

VERT



Figure G

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours rouge après avoir appuyé sur le bouton (figure H).



Figure H

La dose n'est pas prête. **Retournez à l'«ÉTAPE 1 : Préparez votre dose» et répétez les étapes 1.1 à 1.6.**

ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament

Lisez la description des étapes 2.1 à 2.7 complètement avant de prendre votre dose. **N'inclinez pas l'inhalateur.**

2.1 Tenez l'inhalateur éloigné de votre bouche et **expirez complètement** (figure I). N'expirez jamais dans l'inhalateur.

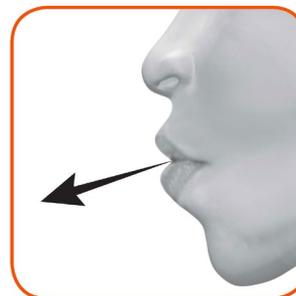


Figure I

2.2 Tenez votre tête bien droite, placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour de l'embout.

Ne maintenez pas le bouton orange enfoncé lorsque vous inhalez.

2.3 **Inspirez fortement et profondément** par la bouche. Continuez d'inspirer aussi longtemps que possible (figure J).



Figure J

Un «clic» vous indiquera que vous inhalez correctement. **Continuez à inspirer le plus longtemps possible après avoir entendu le «clic».** Si vous n'entendez pas le «clic», passez aux étapes 2.4 à 2.7 et utilisez la fenêtre de contrôle pour vous assurer d'avoir inhalé correctement.

2.4 Retirez l'inhalateur de la bouche.

2.5 Retenez votre souffle aussi longtemps que possible.

2.6 Expirez lentement à côté de l'inhalateur.

Chez certains patients, le médicament pourrait s'accompagner d'une sensation granuleuse dans la bouche et laisser un goût légèrement sucré ou amer. Ne prenez pas une dose supplémentaire si vous ne goûtez rien après avoir inhalé le médicament.

Vérification :

2.7 Assurez-vous que la fenêtre de contrôle est maintenant rouge (figure K). Cela signifie que vous avez inhalé votre médicament correctement.



Figure K

Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (figure L).



Figure L

Cela signifie que vous n'avez pas inhalé votre médicament correctement. **Retournez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament» et répétez les étapes 2.1 à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, c'est peut-être que vous avez oublié de relâcher le bouton orange avant d'inhaler, ou que vous n'avez pas inhalé assez fortement. Si cela se produit, essayez de nouveau. Assurez-vous que vous avez relâché le bouton orange, puis passez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament» et répétez les étapes 2.1 à 2.7. Assurez-vous d'avoir expiré complètement avant de prendre une grande et profonde inspiration par l'embout buccal.

Veillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien si la fenêtre de contrôle est toujours verte après des tentatives répétées.

Remplacez le capuchon protecteur sur l'embout buccal après chaque utilisation (figure M). Cela empêche que de la poussière ou d'autres matières contaminent l'inhalateur. Si vous perdez le capuchon protecteur, vous devriez jeter l'inhalateur.

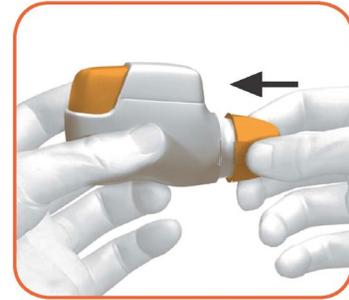


Figure M

Renseignements additionnels

Que faire si vous préparez une dose par inadvertance?

N'inclinez pas l'inhalateur. Conservez-le en place avec son capuchon protecteur jusqu'au moment d'inhaler votre médicament; à ce moment-là, retirez le capuchon protecteur et passez directement à l'étape 1.6.

Comment l'indicateur de doses fonctionne-t-il?

L'indicateur des doses montre le nombre total de doses qu'il reste dans l'inhalateur (figure N).

Lors de la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses.

Chaque fois que vous chargez une dose en appuyant sur le bouton orange, l'indicateur de doses bouge très graduellement vers le nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Le nombre de doses diminue graduellement de 60 à 0 : 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figure N

Quand devez-vous vous procurer un nouvel inhalateur?

Vous devez vous procurer un nouvel inhalateur :

- Si votre inhalateur semble endommagé ou si vous perdez le capuchon protecteur, ou
- Lorsqu'une **bande rouge** apparaît dans l'indicateur de doses, cela signifie que vous êtes proche de la dernière dose (figure N), ou
- Si votre inhalateur est vide (figure O).



Figure O

Comment savoir si votre inhalateur est vide?

Lorsque le bouton orange ne revient pas en position haute et reste bloqué en position médiane, vous avez atteint la dernière dose (figure O). Même si le bouton orange est bloqué, votre dernière dose peut quand même être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne peut plus être réutilisé et vous devez utiliser un nouvel inhalateur.

Comment nettoyer votre inhalateur?

N'utilisez JAMAIS d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament. Si vous souhaitez nettoyer l'inhalateur, il suffit d'essuyer l'extérieur de l'embout buccal avec un papier-mouchoir sec ou une serviette en papier sèche.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, DUAKLIR GENUAIR peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Inflammation ou irritation du nez et de la gorge
- Maux de tête
- Infection des voies urinaires
- Mal de gorge
- Étourdissements
- Douleur, spasmes ou crampes musculaires
- Grippe
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Infection dentaire
- Douleur à la poitrine
- Tremblements
- Toux
- Sécheresse de la bouche
- Anxiété, agitation
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Altération du goût
- Vision trouble
- Augmentation de la tension artérielle
- Enflure des mains ou des pieds
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Enrouement (dysphonie)

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, **mentionnez-le à votre médecin ou pharmacien.**

DUAKLIR GENUAIR peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines tels qu'une diminution du taux de potassium, une augmentation du taux de sucre dans le sang et une hausse du taux de créatine phosphokinase. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Nausées et/ou diarrhée	√		
Peu fréquent			
Baisse du taux de potassium dans le sang : Faiblesse musculaire, soubresauts et/ou battements cardiaques irréguliers		√	
Hausse du taux de sucre dans le sang : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim		√	
Palpitations, battements cardiaques anormalement rapides ou irréguliers		√	
Difficulté à uriner et douleur en urinant ou sensation que la vessie n'est pas complètement vidée (rétention urinaire)		√	
Rare			
Bronchospasme paradoxal : Sensation d'oppression à la poitrine associée à une toux, à une respiration sifflante ou à un essoufflement survenant immédiatement après l'inhalation de DUAKLIR GENUAIR			√
Glaucome : Augmentation nouvelle ou aggravation de la pression dans les yeux, douleur ou malaise aux yeux, vision trouble, apparition de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			√
Inconnu			
Réactions allergiques graves : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, et difficulté à respirer ou à avaler			√
Difficulté à respirer		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DUAKLIR GENUAIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 et 30 °C.

Conservez l'inhalateur DUAKLIR GENUAIR à l'intérieur de la pochette scellée jusqu'à ce que vous commenciez à l'utiliser. Utilisez l'inhalateur DUAKLIR GENUAIR dans les 60 jours suivant l'ouverture de la pochette.

Gardez DUAKLIR GENUAIR hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette de l'inhalateur, la boîte et la pochette de l'inhalateur. La date limite fait référence au dernier jour du mois.

N'utilisez pas DUAKLIR GENUAIR si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

Une fois que vous avez pris la dernière dose, vous devez jeter l'inhalateur. Vous devez suivre les lignes directrices locales concernant les déchets domestiques lorsque vous jetez l'inhalateur vide ou inutilisé. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.covispharma.com ou en communiquant avec

Covis Pharma GmbH au : 1-833-523-3009

Importé par:
Innomar Strategies Inc.
3430 Superior Court
Oakville, Ontario
Canada L6L 0C4

Cette notice a été préparée par :
Covis Pharma GmbH, Zug, Switzerland

DUAKLIR® et le logo sont des marques déposées d'Almirall,
S.A., utilisées sous licence par Covis Pharma GmbH.

GENUAIR® est une marque déposée du groupe AstraZeneca,
utilisée sous licence par Covis Pharma GmbH.

Le logo d'Covis est une marque déposée d' Covis Pharma GmbH

© 2022 Covis Pharma GmbH

Dernière révision : 15 septembre 2022