

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules de maléate d'indacatérol en poudre pour inhalation

75 mcg d'indacatérol

Les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} fourni

Bêta₂-agoniste à longue durée d'action

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

Date de rédaction :
5 décembre 2011
Date de révision :
2 janvier 2015

Numéro de contrôle de la présentation : **178064**

ONBREZ et BREEZHALER sont des marques déposées.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Maléate d'indacatérol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Inhalation orale	Gélules de poudre pour inhalation, 75 mcg	Gélatine (enveloppe de la gélule), lactose monohydraté

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

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

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (maléate d'indacatérol) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au maléate d'indacatérol ou à toute autre composante d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}. Pour obtenir une liste complète des ingrédients qui entrent dans la composition du produit, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

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

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

Généralités

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

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

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

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

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} n'est pas indiqué en traitement de première intention d'un épisode aigu de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours). ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} n'a pas été étudié dans le soulagement des symptômes aigus, et

le patient ne doit pas prendre de doses supplémentaires à cette fin. Pour traiter les symptômes aigus, on doit recourir à un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. Par ailleurs, on ne doit pas amorcer un traitement par ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

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

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

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

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours voire davantage. Si ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bêta₂-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être parce que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC. Une augmentation de la dose quotidienne d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} au-delà de la posologie recommandée ne convient pas en pareil contexte.

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

Cardiovasculaire

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

Aussi doit-on se montrer prudent lorsqu'on prescrit ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}, ou tout autre bêta₂-agoniste, à des patients aux prises avec des troubles cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie et hypertension), des troubles convulsifs ou

une thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux bêta₂-agonistes.

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

Endocrinien / métabolisme

Maladies concomitantes

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

Hypokaliémie

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

Hyperglycémie

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

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

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

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

Sensibilité

Réactions d'hypersensibilité immédiate

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

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée clinique provenant de femmes enceintes et exposées au médicament pour cause de MPOC. En revanche, lors des études menées chez les animaux, on a observé une toxicité pour la reproduction, plus précisément une incidence accrue d'un type d'anomalie du squelette chez le lapin. On ignore cependant quel est le risque chez l'être humain. Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, l'indacatérol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus.

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

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

Pédiatrie (moins de 18 ans) : On ne doit pas utiliser ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} chez des patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} dans cette population n'ont pas été établies.

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

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

témoins sains. On n'a cependant pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Résumé du profil d'innocuité

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

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

Description de la population

La base de données d'innocuité d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} porte sur 4764 patients exposés à ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à raison de 75 mcg 1 fois/jour ou plus pendant au moins 12 semaines dans le cadre de 11 essais cliniques avec répartition aléatoire, menés à double insu, avec placebo et traitement de comparaison actif. Au cours de ces essais, 449 patients ont été exposés à la dose recommandée, soit 75 mcg, pendant une période ayant atteint 3 mois, et 2611, 1157 et 547 patients souffrant de MPOC ont été exposés pendant 1 an à une dose de 150, 300 ou 600 mcg, respectivement. Environ 41 % de l'ensemble de la population de phase III souffrait de MPOC grave. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 46 % de la population avait 65 ans ou plus et la majorité de la population (80 %) était caucasienne.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Dans le Tableau 1 sont répertoriés les effets indésirables observés d'une part chez des patients exposés pendant 3 mois à ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} suivant la posologie recommandée,

soit 75 mcg 1 fois/jour, et d'autre part dans le groupe témoin. Les effets indésirables, répertoriés suivant les systèmes ou organes du MedDRA, sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Ainsi, au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente.

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

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

Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

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

Aux doses plus élevées, soit jusqu'à 600 mcg 1 fois/jour, ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} a affiché un profil d'innocuité semblable au profil observé à la dose recommandée. Les effets indésirables survenus uniquement aux doses élevées sont la pneumonie, la cardiopathie ischémique, les palpitations, la tachycardie, le bronchospasme paradoxal, le prurit ou les éruptions cutanées, la sinusite et les tremblements. Par ailleurs, la fibrillation auriculaire, l'angor,

le diabète sucré et l'hyperglycémie ainsi que les spasmes musculaires ont été plus fréquents aux doses élevées qu'à la dose recommandée.

Toux post-inhalation

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

Effets indésirables observés après la commercialisation

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

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

Sympathomimétiques

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

Traitements provoquant une hypokaliémie

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

Bêtabloquants

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

Interactions médicamenteuses liées au métabolisme et aux transporteurs

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

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Bêtabloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (antagonisme des effets pulmonaires conduisant à un bronchospasme grave)	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêtabloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Corticostéroïdes	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Diurétiques non hyperkaliémisants	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Inhibiteurs de la MAO	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Antidépresseurs tricycliques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.

Sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation d'indacatérol en concomitance avec des sympathomimétiques, quelle que soit la voie d'administration.
Inhibiteurs du cytochrome P450 et de la P-gp (transporteur d'efflux)	EC	Interaction pharmacocinétique potentielle avec les inhibiteurs de la CYP3A4, provoquant une multiplication par 2, au plus, de l'exposition (résultat obtenu avec le kétoconazole, puissant inhibiteur de la CYP3A4)	ONBREZ ^{MD} BREEZHALER ^{MD} a été évalué en essais cliniques à des doses ayant atteint 600 mcg et concentrations à l'état d'équilibre. L'exposition était supérieure à celle que l'on a observée en association avec le kétoconazole, et on n'a pas noté d'effet sur l'innocuité aux doses thérapeutiques.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; C = Énoncé de classe; T = Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Posologie recommandée et adaptation posologique

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

Dose oubliée

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

Administration

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

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

SURDOSAGE

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

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

Effets pharmacodynamiques secondaires

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

Effets électrophysiologiques

On a évalué l'effet d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} sur l'intervalle QT dans le cadre d'une étude à double insu, avec placebo et agent actif (moxifloxacine), menée chez 404 volontaires sains qui avaient reçu de multiples doses d'indacatérol à 150, 300 ou 600 mcg 1 fois/jour pendant 2 semaines. L'intervalle QT a été corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF). La prolongation maximale de l'intervalle QTcF était, en moyenne, inférieure à 5 ms, et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % était inférieure à 10 ms pour toutes les comparaisons avec concordance temporelle par rapport au placebo. On n'a décelé aucun lien concentration-QTc delta dans l'éventail des doses évaluées. Au cours de cette étude, on n'a observé aucun allongement de l'intervalle QTc ayant une portée clinique.

Surveillance électrocardiographique des patients atteints de MPOC

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

La comparaison de la fréquence cardiaque moyenne sur 24 heures ne révèle pas d'accélération par rapport à la valeur de départ. Quant à l'analyse horaire de la fréquence cardiaque, elle était

comparable chez les sujets sous traitement actif et les témoins sous placebo. Enfin, le schéma de variation diurne sur 24 heures s'est maintenu et était comparable au schéma obtenu dans le groupe placebo.

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

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

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

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

Effets sur la kaliémie et la glycémie

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

Tachyphylaxie

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

Pharmacocinétique

Tableau 3 Survol des paramètres pharmacocinétiques de l'indacatérol

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

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

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

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

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

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

Distribution : Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution (V_z) de l'indacatérol a été de 2361 à 2557 L, ce qui témoigne d'une distribution étendue. Quant à la liaison in vitro aux protéines du sérum et du plasma humains, elle a oscillé respectivement entre 94,1 et 95,3 %, et entre 95,1 et 96,2 %.

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

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

En outre, les études in vitro ont indiqué qu'au degré d'exposition générale atteint en situation clinique, le risque que l'indacatérol soit à l'origine d'interactions médicamenteuses d'origine métabolique (résultant de l'inhibition ou de la stimulation des enzymes du cytochrome P450, ou de la stimulation de l'UGT1A1) était négligeable. Par ailleurs, si l'on en juge par les résultats de ces études in vitro, l'indacatérol est peu susceptible d'inhiber de manière significative, in vivo, des protéines de transport (P-gp, MRP2, BCRP, transporteurs cationiques hOCT1 et hOCT2 ainsi que transporteurs hMATE1 et hMATE2K [MATE, pour *multidrug and toxin extrusion*]), et le risque qu'il stimule la P-gp ou la MRP2 est négligeable.

Excrétion : Au cours des essais cliniques qui prévoyaient des prélèvements d'urine, la quantité d'indacatérol excrétée sous forme inchangée dans l'urine était généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol était en moyenne de 0,46 à 1,20 L/h. Si on la compare à

la clairance sérique – de 18,8 à 23,3 L/h – il apparaît nettement que la clairance rénale est une voie d'élimination mineure (environ 2 à 6 % de la clairance générale) de l'indacatérol présent dans l'organisme.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

On s'est livré à une analyse pharmacocinétique populationnelle de l'indacatérol au moyen de données provenant de 3 essais cliniques comparatifs qui avaient réuni 1844 patients de 40 à 88 ans atteints de MPOC et traités par ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}.

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

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

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

Polymorphisme génétique : On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol suivant le génotype UGT1A1, soit : le génotype pleinement fonctionnel [(TA)₆, (TA)₆] et le génotype faiblement actif [(TA)₇, (TA)₇] (celui de la cholémie familiale, ou maladie de Gilbert). On a montré que l'ASC et la C_{max} de l'indacatérol à l'état d'équilibre étaient multipliées par 1,2 en présence du génotype [(TA)₇, (TA)₇], ce qui indique que la variation génotypique de l'UGT1A1 n'a pas d'effet significatif sur l'exposition générale à l'indacatérol.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

Garder les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à 75 mcg à l'abri de la lumière et de l'humidité.


Garder le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à 75 mcg pour inhalation

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

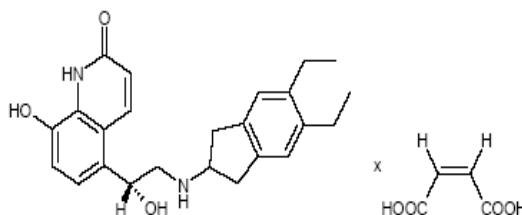
Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate d'indacatérol

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

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

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

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

Médicament

Gélules de poudre pour inhalation ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à 75 mcg

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

INHALATEUR ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}

L'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (maléate d'indacatérol). La quantité de médicament parvenant jusqu'aux poumons est fonction d'éléments propres au patient, tels que le débit inspiratoire et la durée de l'inspiration. On a évalué le débit inspiratoire de pointe (DIP) atteignable au moyen de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} chez 26 adultes souffrant d'une MPOC de gravité variable. Le DIP moyen chez l'adulte s'est établi à 95 L/min (valeurs extrêmes : 52-133 L/min). Environ 95 % de la population étudiée a atteint un DIP de plus de 60 L/min au moyen du dispositif.

ESSAIS CLINIQUES

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

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

Données démographiques et plan des essais

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

Tableau 4 Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais pivots dans la MPOC

N° de l'essai	Plan de l'essai Posologie, voie d'administration et durée	Sujets* (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe : n (%)
B2354	Essai multicentrique à double insu de 12 semaines, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles, et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol à 75 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	Total : n = 323 Indacatérol à 75 mcg : n = 163 Placebo : n = 160	64,0 ans (40-90)	Hommes : 176 (54,5) Femmes : 147 (45,5)
B2355	Essai multicentrique à double insu de 12 semaines, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles, et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol à 75 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	Total : n = 318 Indacatérol à 75 mcg : n = 159 Placebo : n = 159	61,4 ans (40-86)	Hommes : 172 (54,1) Femmes : 146 (45,9)

* Nombre de patients exposés au traitement ou au placebo

Survol des résultats

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

Examen détaillé des résultats

Après 12 semaines, le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament était significativement plus élevé chez les sujets traités par ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à 75 mcg que chez les témoins du groupe placebo (Tableau 5).

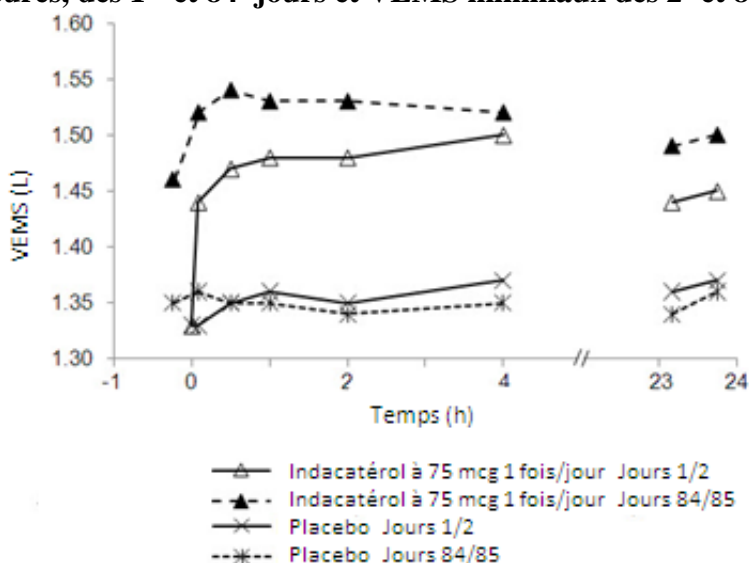
Tableau 5 VEMS minimal après 12 semaines : moyenne des moindres carrés (MC)

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

Grâce à des évaluations successives du VEMS, on a en outre constaté que 5 minutes après la première dose, ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} avait un effet bronchodilatateur de 0,09 L (essai B2354) et de 0,10 L (essai B2355) par rapport au placebo. L'amélioration moyenne maximale par rapport à la valeur de départ s'est établie à 0,19 L (essai B2354) et à 0,22 L (essai B2355) au cours des 4 heures ayant suivi la prise de la première dose (1^{er} jour); après 12 semaines, ces valeurs se situaient respectivement à 0,24 L (essai B2354) et à 0,27 L (essai B2355). L'amélioration de la fonction respiratoire observée à la 4^e semaine s'est maintenue de façon constante tout au long des 12 semaines de traitement, et ce, dans les deux essais.

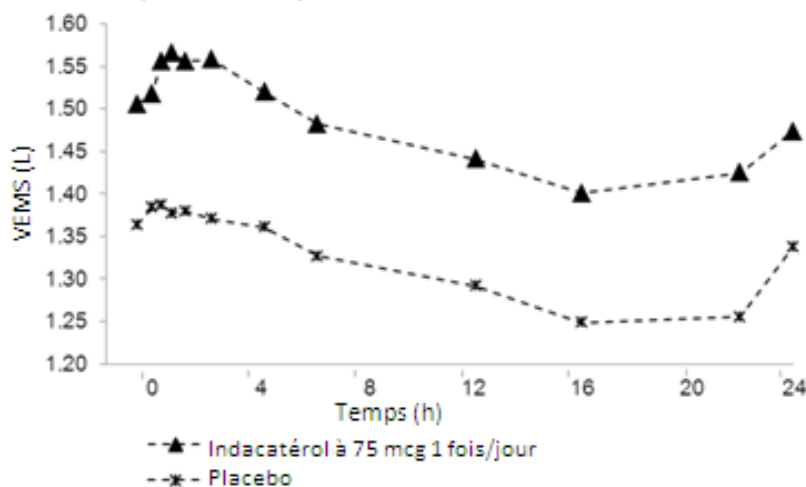
Dans un sous-groupe de l'essai B2355, on a procédé à des évaluations spirométriques en série sur une période de 4 heures. Le lecteur trouvera à la Figure 1 les VEMS successifs sur 4 heures des 1^{er} et 84^e jours ainsi les VEMS minimaux des 2^e et 85^e jours.

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



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

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



Effets sur les symptômes

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

L'indacatérol est un puissant stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques (CE₅₀ : 8,7 nM), dont la grande efficacité intrinsèque a été démontrée dans diverses épreuves in vitro, notamment sur le récepteur bêta₂-adrénergique humain recombinant, la trachée de cobaye isolée, la bronche humaine isolée et les coupes de poumon humain. De même, on a fait état d'une forte activité intrinsèque, in vivo, chez le cobaye et le macaque rhésus.

Au niveau du récepteur bêta-adrénergique humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois, l'indacatérol est un agoniste quasi complet. Le profil de sélectivité fonctionnelle de l'indacatérol à l'égard des récepteurs bêta₁-adrénergiques humains rappelle celui du formotérol, tandis que son profil de sélectivité à l'égard des récepteurs bêta₃-adrénergiques rappelle celui du formotérol et du salbutamol.

La rapidité d'action de l'indacatérol a été démontrée dans la trachée de cobaye isolée, la bronche humaine et les coupes de poumon humain. On a démontré, dans des modèles in vitro, que le médicament pouvait être administré une fois par jour, ce dernier ayant agi plus longtemps que le salmétérol et le formotérol sur la trachée de cobaye isolée et la bronche humaine contractées par électrostimulation.

De même, l'effet de l'indacatérol s'est montré plus durable que celui du formotérol et du salmétérol sur des coupes de poumon humain isolées, contractées au moyen de carbachol. Par ailleurs, les études in vivo ont révélé une durée d'action de 24 heures sur la bronchoconstriction déclenchée par la sérotonine chez le cobaye. On n'a pas établi avec certitude le mécanisme à l'origine de cette action de longue durée de l'indacatérol. Cependant, il y a lieu de croire que les propriétés lipophiles de l'indacatérol et son interaction spécifique avec le radeau lipidique au sein de la membrane cellulaire n'y sont pas étrangères.

Pharmacologie clinique

Détermination de la dose

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Administrées par voie orale à des rats et à des souris, des doses uniques d'indacatérol à 1600 mg/kg ont été bien tolérées. Administrées par voie orale à des chiens à raison de 0,1 à 10 mg/kg, des doses uniques d'indacatérol ont provoqué les effets pharmacologiques attendus de cette substance. Les doses plus élevées n'ont pas été tolérées. L'administration d'une dose unique d'indacatérol par voie sous-cutanée à des souris (5 mg/kg chez les mâles et 100 mg/kg chez les femelles) et à des rats (jusqu'à 100 mg/kg) a été tolérée sans mortalité. Cependant, à des doses plus élevées, on a observé des morts éventuellement associées à des problèmes de tolérabilité au point d'administration.

Toxicité de doses répétées

Les effets de l'indacatérol observés lors des études de toxicologie chez le chien étaient essentiellement cardiovasculaires : tachycardie et allongement connexe de l'intervalle QTc, arythmie et lésions myocardiques, notamment une fibrose. Ce sont là des effets

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

Tableau 6 Toxicologie subchronique et chronique (études pivots)

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
14 jours	Rat Wistar	Inhalation	0; 2,1; 5,8; 17,0	Une légère inflammation ou irritation des fosses nasales a été notée à $\geq 5,8$ mg/kg/jour. À 17,0 mg/kg/jour, on a observé une respiration exagérée, une réponse plus intense aux stimuli et une augmentation du pH urinaire. En outre, on a noté une accumulation de macrophages alvéolaires dans les poumons. DSENO = 2,1 mg/kg/jour
28 jours	Rat Wistar	Inhalation	0; 0,93; 2,77; 8,46	À $\geq 0,93$ mg/kg/jour, on a observé une augmentation du gain de poids corporel, des paramètres leucocytaires et de la bilirubine plasmatique. À $\geq 2,77$ mg/kg/jour, on a noté une légère irritation des fosses nasales (dégénérescence en foyers de l'épithélium olfactif le long de la voûte du méat dorsal) et du larynx chez les animaux traités par la dose la plus élevée (plancher antérieur à la base de l'épiglotte, métaplasie squameuse en foyers dans le revêtement épithélial). Toutes les altérations étaient réversibles. DSENO = 0,93 mg/kg/jour
26 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0,31; 1,02; 3,14	À $\geq 0,31$ mg/kg/jour, on a constaté une augmentation de la masse des muscles squelettiques, du poids corporel et de la prise alimentaire ainsi qu'une diminution de la glycémie. À 3,14 mg/kg/jour, une hausse du nombre de leucocytes et une légère irritation du larynx (métaplasie squameuse de l'épithélium de la face antérieure du larynx) ont été notées. Après la période de récupération de 4 semaines, la masse musculaire avait notablement diminué. Tous les autres effets étaient réversibles. DSENO = 1,02 mg/kg/jour

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
14 jours	Beagle	Inhalation	0; 0,01; 0,47; 0,93	<p>Une rubéfaction des oreilles et des gencives, une augmentation de la force du myocarde et de la fréquence cardiaque, une accélération de la fréquence respiratoire et une baisse de la tension artérielle sont apparues à $\geq 0,01$ mg/kg/jour. À $\geq 0,47$ mg/kg/jour, l'accélération de la fréquence cardiaque à l'ECG constatée le 1^{er} jour était associée à un allongement de l'intervalle QTc. Des lésions cardiaques étaient manifestes à la fin du traitement par des doses $\geq 0,47$ mg/kg/jour (nécrose myocardique minime ou modérée, fibrose dans le muscle papillaire). On a remarqué une vacuolisation hépatocellulaire périporte (compatible avec une concentration de glycogène accrue) à toutes les doses.</p> <p>DSENO = 0,01 mg/kg/jour</p>
28 jours	Beagle	Inhalation	0; 0,01; 0,10; 0,97	<p>Rubéfaction des gencives, ptyalisme et augmentation de la force du myocarde ont été observés à $\geq 0,10$ mg/kg/jour. Les altérations notées à la dose la plus élevée ont été une baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi qu'une augmentation des valeurs de l'intervalle QTc à l'ECG, mais le 1^{er} jour du traitement seulement. On a noté des lésions cardiaques (fibrose myocardique avec ou sans minéralisation du muscle papillaire gauche, hémorragie auriculaire, péricardite) à 0,97 mg/kg/jour. La fibrose myocardique demeurait manifeste après 2 semaines de récupération. À $\geq 0,10$ mg/kg/jour, on a observé une vacuolisation périporte dans le foie; cette dernière était réversible.</p> <p>DSENO = 0,01 mg/kg/jour</p>
13 semaines	Beagle	Inhalation	0; 0,02; 0,12; 1,10	<p>Une rubéfaction des oreilles, des gencives et de l'abdomen s'est produite à toutes les doses, mais on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force du myocarde à 1,10 mg/kg/jour pendant la 1^{re} semaine seulement. On a constaté une hausse du gain de poids corporel chez les mâles à $\geq 0,12$ mg/kg/jour. À 1,10 mg/kg/jour, le taux de potassium et de créatine-phosphokinase dans le sang s'est accru. À l'ECG, on a noté, le 1^{er} jour seulement, une augmentation de la fréquence cardiaque et des valeurs de l'intervalle QTc à 1,10 mg/kg/jour. On a constaté la présence de lésions cardiaques minimes ou modérées (fibrose myocardique) chez 1 mâle et 1 femelle traités par la dose la plus élevée. Une vacuolisation hépatocellulaire périporte minime ou légère (liée au glycogène) a été observée à toutes les doses.</p> <p>DSENO = 0,12 mg/kg/jour</p>

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
39 semaines	Beagle	Inhalation	0,03; 0,10; 0,31	À 0,31 mg/kg/jour, on a noté une hausse du gain de poids corporel et de la créatininémie. De plus, une légère augmentation de la fréquence cardiaque et des valeurs de l'intervalle QTc a été observée à l'ECG à la dose la plus forte, mais on n'a pas remarqué de tachycardie excessive. Aucune lésion cardiaque n'a été relevée. On a noté une vacuolisation hépatocellulaire périporte minime ou légère à toutes les doses. Si l'on excepte la créatininémie, toutes les altérations sont disparues après une période de récupération de 4 semaines. DSENO = 0,31 mg/kg/jour

Génotoxicité

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

Carcinogénèse

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

Tableau 7 Toxicologie génétique et carcinogénèse

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses	Observations
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches : TA98, TA100, TA1535, TA102, TA97a	In vitro	1,6 à 1000 mcg/lame (en présence et en l'absence de S9)	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé mutagène.
Aberrations chromosomiques	Cellules de hamster chinois	In vitro	-S9 : 10-32 mcg/mL +S9 : 30-171 mcg/mL	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé clastogène.

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses	Observations
Test du micronoyau	Rat Wistar	Sous-cutanée	200, 630 et 2000 mg/kg pendant 2 jours	Dans cette épreuve, l'indacatérol ne s'est pas révélé clastogène ni aneugène in vivo.
Rat, potentiel carcinogène (2 ans)	Rat Wistar	Inhalation	0; 0; 0,21; 0,62; 2,09 mg/kg/jour	À toutes les doses, on a noté une augmentation de la masse musculaire chez les mâles et les femelles ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel chez les mâles. À 2,09 mg/kg/jour, on a observé une plus forte incidence de cardiomyopathie progressive minime ou légère chez les femelles. On a également noté une forte incidence de cette lésion chez les animaux témoins. Enfin, une incidence accrue de léiomyomes ovariens et d'hyperplasie en foyers du muscle lisse ovarien a été notée chez les femelles traitées à raison de 2,09 mg/kg/jour.
Souris transgénique, potentiel carcinogène (6 mois)	Souris CB6F1-TgrasH2	Orale	0; 100; 300; 600 mg/kg/jour	L'indacatérol ne s'est pas révélé carcinogène chez la souris CB6F1-TgrasH2. On a décelé des tumeurs dans le groupe témoin positif, traité au moyen de N-méthyl-N-nitrosourée (MNU), ce qui confirme le caractère adéquat du modèle.

Toxicité pour la reproduction

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

Tableau 8 Toxicité pour la reproduction (études pivots)

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

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Observations
Développement embryo-fœtal	Lapin NZW	Sous-cutanée	0,1; 1 et 3	<p>Lésions cutanées apparentes au point d'injection à 1 et 3 mg/kg/jour. À la dose la plus forte, on a observé une diminution de la prise alimentaire et une incidence accrue de côtes surnuméraires complètes.</p> <p>DSEO chez la lapine gravide : 1 mg/kg/jour DSEO chez le fœtus : 1 mg/kg/jour; pas d'effet tératogène</p>
Développement périnatal et postnatal, reproduction et fertilité	Rat Wistar	Sous-cutanée	0,1; 0,3 et 1,0	<p>Génération F₀ : augmentation des paramètres liés au poids corporel et dyschromie au point d'injection à $\geq 0,3$ mg/kg/jour. Augmentation passagère de la prise alimentaire à 1 mg/kg/jour.</p> <p>Génération F₁ : diminution des paramètres liés au poids corporel à $\geq 0,3$ mg/kg/jour. Diminution du nombre d'animaux parvenant à satisfaire le critère d'acquisition / d'apprentissage chez les mâles traités par 1 mg/kg/jour. Effet sur la fertilité et la fécondité, plus précisément baisse du nombre de femelles gravides à 1 mg/kg/jour. Pas d'effet sur l'accouplement ni sur d'autres paramètres de la performance reproductive.</p> <p>DSEO : 0,1 mg/kg/jour</p>

RÉFÉRENCES

1. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B *et al.* (2006). In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 317:762-770.
2. Baur F, Beattie D, Beer D *et al.* (2010). The identification of indacaterol as an ultralong-acting inhaled beta2-adrenoceptor agonist. *J Med Chem* 53:3675-3684.
3. Boxenbaum H et Battle M (1995). Effective half-life in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol* 35(8):763-6.
4. Cazzola M, Matera MG, Lotvall J (2005). Ultra long-acting β_2 -agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs* 14(7):775-783.
5. Cazzola M, Matera MG (2008). Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol* 155(3):291-299.
6. Donohue JF (2005). Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2:111-24.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Mise à jour de 2009). <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>. Site consulté le 9 décembre 2010.
8. Jack D, Poynter D, Spurling NW (1983). Beta-adrenoceptor stimulants and mesovarian leiomyomas in the rat. *Toxicology* 27(3-4):315-320.
9. Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD (2009). Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 38:533-547.
10. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA *et al.* (2007). Effect of indacaterol, a novel long-acting beta-2 agonist, on isolated human bronchi. *Eur Resp J* 29(3):575-581.
11. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K *et al.* (2010). Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 26(11):2527-33. Publié en ligne le 1^{er} septembre 2010.
12. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ (2008). Pharmacological characterisation of indacaterol, a novel once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 324:270-275.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

Pr ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}
Maléate d'indacatérol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

Avant de commencer à prendre ce médicament, veuillez lire attentivement toutes les directives contenues dans ce feuillet d'information. Conservez ce dépliant. Vous aurez peut-être besoin de le relire. Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien. Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel seulement. Vous ne devez pas le donner à qui que ce soit d'autre ou l'utiliser pour traiter d'autres maladies. Si un effet secondaire se manifeste et s'aggrave, ou si vous remarquez tout autre effet secondaire non mentionné dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} sert à faciliter la respiration chez les personnes qui éprouvent des difficultés respiratoires dues à une maladie des poumons appelée maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Effets du médicament :

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} exerce un effet relaxant sur les muscles de la paroi des petits conduits aériens dans les poumons, ce qui aide à les maintenir ouverts pendant 24 heures. Cela facilite l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons et prévient les symptômes tels que la respiration sifflante et l'essoufflement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} :

- pour traiter l'asthme
- pour soulager des symptômes soudains et intenses de MPOC
- si vous présentez une allergie grave à ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans ce produit. En cas de doute, consultez votre médecin.
- si vous avez moins de 18 ans.

Ingrédient médicamenteux :

Maléate d'indacatérol. 75 mcg d'indacatérol par gélule.

Ingrédients non médicinaux :

Lactose monohydraté et gélatine (enveloppe de la gélule).

Forme posologique :

Vous trouverez dans l'emballage un dispositif appelé *inhalateur* ainsi que des plaquettes alvéolées contenant des gélules.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} doit être utilisé uniquement pour traiter la MPOC.

Nous tenons à ce que vous sachiez que chez les patients qui souffrent d'asthme, l'emploi de bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peut augmenter le risque de mortalité due à des troubles asthmatiques. Lors d'une vaste étude sur l'asthme, un plus grand nombre de patients ayant utilisé un BALA (le salmétérol) ont succombé à des troubles asthmatiques, comparativement aux patients n'ayant pas pris de BALA. Cette observation peut également être valable dans le cas d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} si :

- vous avez un trouble cardiaque, comme des battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou une anomalie électrique appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- vous faites de la haute pression (hypertension);
- vous faites de l'épilepsie
- vous avez des problèmes de glande thyroïde
- vous êtes diabétique
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} peut être nocif pour votre bébé.
- vous allaitez. On ne sait pas si ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} passe dans le lait maternel ni s'il peut nuire à votre bébé.
- vous prenez certains médicaments (voir la section Interactions médicamenteuses)

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} contient du lactose (sucre de lait) et une petite quantité de protéines laitières. Il est possible que des réactions allergiques puissent survenir chez les patients qui présentent une allergie grave aux protéines du lait.

Au cours du traitement par ONBREZ^{MD}

BREEZHALER^{MD}, informez votre médecin sans tarder si vous éprouvez un des symptômes suivants :

- serrement de la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'inhalation du produit

(signes de bronchospasme)

- de la difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, de l'urticaire ou des démangeaisons, ou une éruption cutanée (signes évoquant une réaction d'hypersensibilité). Dans ce cas, ne réutilisez pas ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} avant d'avoir consulté votre médecin.
- si vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent durant le traitement

ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Ayez toujours à portée de main votre bronchodilatateur à courte durée d'action pour soulager vos symptômes aigus. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur à courte durée d'action pour inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

Obtenez un traitement médical d'urgence si :

- vos difficultés respiratoires s'aggravent rapidement;
- votre bronchodilatateur à courte durée d'action ne parvient pas à soulager vos difficultés respiratoires.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance, et plus particulièrement les médicaments suivants :

- médicaments utilisés dans le traitement de la dépression ou de l'humeur triste (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase).
- les médicaments semblables à ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (autres BALA) utilisés pour le traitement de votre maladie pulmonaire, car ils peuvent augmenter le risque d'éventuels effets indésirables
- les médicaments ayant pour effet de diminuer le taux de potassium dans le sang. Cela comprend les diurétiques, qu'on utilise pour traiter l'hypertension (p. ex., hydrochlorothiazide), d'autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines (p. ex., la théophylline) et les stéroïdes (p. ex., la prednisolone);
- les bêtabloquants, utilisés dans le traitement de l'hypertension et d'autres problèmes cardiaques (p. ex., le propranolol) ou dans le traitement du glaucome (p. ex., le timolol).

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

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

Posologie habituelle chez l'adulte

Inhalez par la bouche le contenu d'une gélule par jour, à la même heure chaque jour, à l'aide de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (voir ci-dessous le mode d'emploi de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}), même si vous n'avez pas de difficulté à respirer ni ne présentez de symptômes de MPOC.

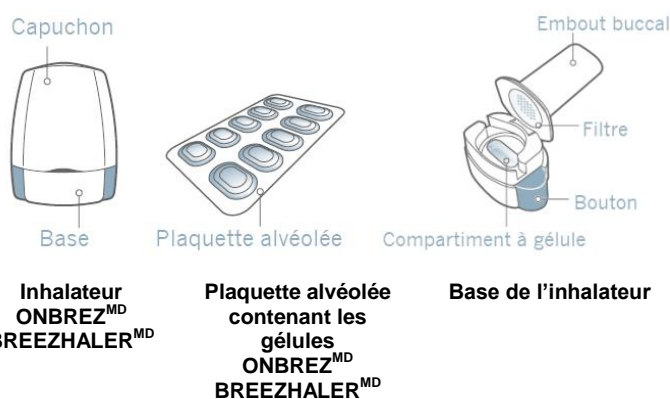
Vous pouvez inhaler le médicament à jeun ou après avoir consommé des aliments ou des boissons.

Comment inhaler ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} :

Suivez les instructions ci-après. Vous devez inhaler (aspirer) le médicament contenu dans les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} en vous servant de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}. Si vous avez des questions, consultez votre prestataire de soins ou votre pharmacien.

L'emballage ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} contient des gélules et un inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}.

- Les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} sont offertes en plaquettes alvéolées (une ou plusieurs plaquettes contenant chacune 10 gélules transparentes).
- L'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} est constitué d'un capuchon et d'une base.



L'inhalateur est conçu pour administrer le médicament contenu dans les gélules. Vous ne devez pas utiliser les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} avec un autre dispositif d'inhalation, ni vous servir de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} pour administrer un autre type de médicament en gélules.

1. Retirez le capuchon.



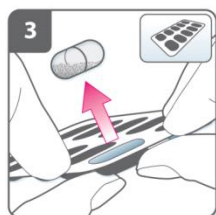
2. Ouvrez l'inhalateur :

Tenez fermement la base de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} et faites basculer l'embout buccal pour ouvrir l'inhalateur.



3. Préparez la gélule :

Vos mains doivent être sèches. Retirez une gélule de la plaquette alvéolée **juste avant l'emploi**.



4. Insérez la gélule :

Déposez la gélule dans le compartiment prévu à cette fin. **Ne placez jamais de gélule directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.**



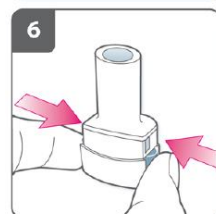
5. Fermez l'inhalateur :

Refermez bien l'inhalateur. Vous devriez entendre un déclic vous indiquant qu'il est bien refermé.

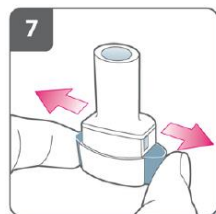


6. Percez la gélule :

Tenez l'inhalateur de façon que l'embout buccal pointe vers le haut. Appuyez sur les deux boutons en même temps en les poussant jusqu'au fond. Vous devriez entendre un déclic au moment où la gélule est percée. **N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons servant à percer la gélule.**



7. Relâchez complètement les boutons.



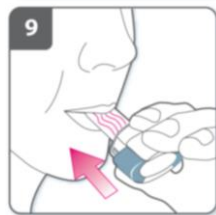
8. Expirez :

Avant de placer l'embout dans votre bouche, expirez profondément. **Ne soufflez jamais dans l'embout de l'inhalateur.**



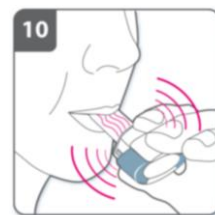
9. Inhalez le médicament :

Avant d'inhaler, placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour. Tenez l'inhalateur de façon que les boutons soient placés à gauche et à droite (et non en haut et en bas). Inspirez rapidement, mais de façon régulière aussi profondément que possible. **N'appuyez pas sur les boutons servant à percer la gélule.**



10. À noter :

Vous devriez entendre un ronronnement au moment où vous inspirez parce que l'inhalation fait tourner la gélule dans son compartiment. Un goût sucré émanera du médicament entrant dans vos poumons. Si vous n'entendez pas ce ronronnement, il se peut que la gélule soit coincée dans le compartiment à gélule. Si cela se produit, ouvrez l'inhalateur et dégagez soigneusement la gélule en tapotant la base du dispositif. **N'appuyez pas sur les boutons servant à percer la gélule pour la dégager.** Répétez, s'il y a lieu, les étapes 8 et 9.



11. Retenez votre souffle :

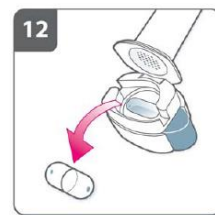
Retenez votre souffle pendant au moins 5 à 10 secondes, ou aussi longtemps que vous pouvez le retenir sans éprouver d'inconfort, tout en retirant l'inhalateur de votre bouche, puis expirez. Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule. S'il en reste, fermez l'inhalateur et répétez les étapes 8 à 11. La plupart des gens parviennent à vider la gélule en une ou deux inhalations.



Certaines personnes toussent parfois peu de temps après avoir inhalé le médicament. Si cela vous arrive, ne vous inquiétez pas : si la gélule est vide, c'est que vous avez bien reçu la dose complète du médicament.

12. Retirez la gélule :

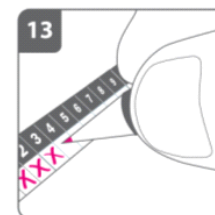
Après avoir pris votre dose quotidienne d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}, faites à nouveau basculer l'embout buccal, retirez la gélule vide en penchant l'inhalateur vers l'avant et jetez-la. Refermez l'inhalateur et remettez en place le capuchon.



Ne gardez pas de gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} dans l'inhalateur.

13. Faites une marque sur la fiche de suivi des doses quotidiennes :

Vous trouverez dans l'emballage une fiche de suivi des doses quotidiennes. Faites une marque dans la case de la journée en cours si cela vous aide à vous rappeler du moment où vous devez prendre votre prochaine dose.



Information supplémentaire

Il est possible que de très petits fragments de gélule ne soient pas bloqués par le filtre et se rendent jusque dans votre bouche. Si cela se produit, il se peut que vous sentiez les fragments sur

votre langue. Le fait d'avaler ou n'inhaler ces fragments ne présente aucun danger. Les risques que la gélule se brise en fragments sont accrus si celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois à l'étape 6.

Rappelez-vous :

- de ne pas avaler les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD};
- de n'utiliser que l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} fourni dans l'emballage;
- de toujours laisser les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir;
- de ne jamais placer de gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} directement dans l'embout buccal de l'inhalateur;
- de n'appuyer qu'une seule fois sur les boutons servant à percer la gélule;
- de ne jamais souffler dans l'embout buccal de l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD};
- de toujours relâcher les boutons presseurs avant de procéder à l'inhalation;
- de ne jamais laver l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} avec de l'eau. Conservez-le au sec;
- de ne jamais démonter l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD};
- de toujours vous servir du nouvel inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} fourni dans chaque emballage ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} (autrement dit, d'utiliser chaque mois un nouvel inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD});
- de ne pas garder de gélules dans l'inhalateur ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD};
- de toujours garder l'inhalateur et les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} dans un endroit sec.

Surdosage :

Si vous avez inhalé accidentellement une trop grande quantité d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} ou si une autre personne a inhalé votre médicament accidentellement, communiquez avec un médecin ou un hôpital pour obtenir immédiatement conseil. Montrez votre emballage d'ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}. Des soins médicaux peuvent être nécessaires.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la suivante comme prévu. Ne prenez pas 2 doses en même temps la fois suivante pour compenser.

Certaines personnes toussent parfois peu de temps après avoir inhalé le médicament. Si cela vous arrive, ne vous inquiétez pas : si la gélule est vide, c'est que vous avez bien reçu la dose complète du médicament.

Parmi les effets secondaires fréquents, mentionnons :

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence	
	Seulement si effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Peu fréquent	Broncho-spasme et respiration sifflante ou toux et difficulté à respirer		✓	
	Faiblesse musculaire, spasmes musculaires ou rythme cardiaque anormal (baisse du taux de potassium sanguin)		✓	

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} peut causer des effets secondaires chez certains patients.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un
Réaction allergique : évanouissement (baisse de la tension artérielle), éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons, enflure de la langue, des lèvres et du visage ou difficulté à avaler			✓
Fréquence inconnue Battements cardiaques rapides ou irréguliers	✓		

Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD}, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à la température ambiante, entre 15 et 25 °C. Gardez les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} à 75 mcg à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.

Les gélules ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} doivent toujours être laissées dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.

Gardez ONBREZ^{MD} BREEZHALER^{MD} et tout autre médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au : 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par :
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard, Dorval QC H9S 1A9

Dernière révision : 2 janvier 2015

ONBREZ et BREEZHALER sont des marques déposées.