

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

 **ASMANEX® Twisthaler®**

Furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche

100 mcg/inhalation dosée

200 mcg/inhalation dosée

400 mcg/inhalation dosée

Corticostéroïde

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation initiale :
le 24 novembre 2000

Date de révision :
le 21 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250015

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1. INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées	3
2. CONTRE-INDICATIONS	3
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
4.1 Considérations posologiques	3
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée	6
5. SURDOSAGE	6
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE....	6
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8. EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.4 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	19
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1 Aperçu	19
9.2 Interactions médicament-médicament	19
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1 Mode d'action	20
10.2 Pharmacodynamie	20
10.3 Pharmacocinétique	21
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	23
13. INFORMATION PHARMACEUTIQUE	23
14. ESSAIS CLINIQUES	23
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	23
14.2 Résultats de l'étude	27
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

ASMANEX® Twisthaler® (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche), un médicament préventif, est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les patients de 4 ans et plus.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du furoate de mométasone chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La nature et la fréquence des effets indésirables observés dans cette population étaient similaires à celles notées chez les patients plus jeunes.

2. CONTRE-INDICATIONS

ASMANEX® Twisthaler® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou aux protéines du lait, contenues dans l'excipient (lactose), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

ASMANEX® Twisthaler® est contre-indiqué comme traitement principal de l'état de mal asthmatique ou de toute autre crise d'asthme aiguë qui nécessite des soins intensifs.

ASMANEX® Twisthaler® est contre-indiqué chez les patients présentant une infection générale non traitée d'origine fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, une tuberculose pulmonaire évolutive ou latente, ou un herpès oculaire.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

ASMANEX® Twisthaler® doit être administré par inhalation orale seulement. Il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche après chaque dose avec de l'eau et de la recracher sans avaler.

4.1 Considérations posologiques

On doit utiliser la dose la plus faible d'ASMANEX® Twisthaler® (furoate de mométasone) qui permette de bien maîtriser l'asthme. Une fois que l'asthme du patient est bien maîtrisé, on doit tenter de réduire la dose d'ASMANEX® Twisthaler® afin de trouver la dose la plus faible qui permette d'en conserver la maîtrise. Cette tentative doit se faire à intervalles réguliers.

Il faut administrer ASMANEX® Twisthaler® par inhalation orale chez les patients de 4 ans et plus. Le début d'action et le degré de soulagement des symptômes varient d'un patient à l'autre.

Pour qu'ASMANEX® Twisthaler® soit efficace, il doit être utilisé régulièrement; et l'inhalateur, employé correctement. C'est pourquoi on doit sensibiliser le patient au fait que le traitement avec le furoate de mométasone en inhalation qu'il reçoit est un traitement préventif et que, pour en retirer pleinement les bienfaits, il doit le prendre régulièrement, même s'il n'éprouve aucun symptôme.

Avec l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® par inhalation, il est possible de remarquer une amélioration de la maîtrise de l'asthme dans les 24 premières heures du traitement; les bienfaits optimaux pourraient toutefois n'apparaître qu'après une semaine ou deux, au minimum. L'innocuité et l'efficacité d'ASMANEX® Twisthaler® lorsqu'administré à des doses supérieures à la dose recommandée n'ont pas été établies.

Les patients doivent consulter un médecin s'ils trouvent que le bronchodilatateur à courte durée d'action qu'ils utilisent n'agit plus aussi bien, ou s'ils ont besoin d'un plus grand nombre de bouffées qu'auparavant pour être soulagés.

On doit recommander aux patients qui emploient un bronchodilatateur en inhalation de prendre une bouffée de ce médicament avant d'utiliser ASMANEX® Twisthaler® afin que le furoate de mométasone pénètre mieux dans leur arbre bronchique. Il doit s'écouler plusieurs minutes entre l'administration des deux médicaments de façon à permettre aux bronches de se dilater.

Le médicament pourrait ne pas parvenir jusqu'aux bronchioles s'il y avait présence d'une quantité excessive de mucus. Par conséquent, si, de toute évidence, le patient n'a pas réagi favorablement au traitement au bout de dix jours, on doit tenter d'éliminer le mucus à l'aide d'expectorants ou d'un bref traitement avec un corticostéroïde à action générale ou à l'aide de ces deux types de médicaments.

Le traitement avec ASMANEX® Twisthaler® ne doit pas être interrompu brusquement; on doit plutôt y mettre fin graduellement.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Tableau 1 – Posologie recommandée pour ASMANEX® Twisthaler®

Dose quotidienne totale pour les patients âgés de 12 ans et plus	Administration par inhalation orale recommandée
200 mcg par jour*	200 mcg une fois par jour, le soir
400 mcg par jour*	400 mcg une fois par jour, le soir ou 200 mcg deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir)
Patients qui reçoivent des corticostéroïdes à action générale	
800 mcg par jour** (dose quotidienne maximum)	400 mcg deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir)
Dose quotidienne totale pour les patients âgés de 4 à 11 ans	Administration par inhalation orale recommandée
100 mcg par jour*	100 mcg une fois par jour, le soir

* Doses recommandées

** Une fois la diminution de la dose du corticostéroïde oral complétée, ajuster la posologie d'ASMANEX® Twisthaler® jusqu'à la dose efficace la plus faible.

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

La dose recommandée est de 200 ou 400 mcg, administrés par inhalation orale, une fois par jour, le soir. On obtient une meilleure maîtrise de l'asthme lorsque la dose unique quotidienne est administrée le soir.

Chez certains patients, comme ceux qui étaient précédemment traités avec de fortes doses de corticostéroïdes en inhalation, l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à 200 mcg, deux fois par jour, pourrait procurer une maîtrise de l'asthme plus adéquate.

La posologie d'ASMANEX® Twisthaler® doit être personnalisée en fonction de chacun des patients et ajustée de façon à administrer la dose la plus faible qui permette de conserver une maîtrise adéquate de l'asthme.

Patients qui reçoivent des corticostéroïdes à action générale

Chez les patients asthmatiques nécessitant une corticothérapie par administration orale, la dose de départ recommandée d'ASMANEX® Twisthaler® est de 400 mcg deux fois par jour, soit la dose maximale recommandée. Une fois la diminution de la dose du corticostéroïde oral complétée, la posologie d'ASMANEX® Twisthaler® doit être ajustée jusqu'à la dose efficace la plus faible.

Au début, chez les patients souffrant d'asthme grave, ASMANEX® Twisthaler® doit venir s'ajouter à la dose d'entretien du corticostéroïde à action générale que le patient prend déjà. Au bout d'une semaine environ, on commence à réduire graduellement la quantité de corticostéroïde à action générale administrée en diminuant la dose quotidienne ou en alternant la dose quotidienne. On pourra de nouveau réduire la dose au bout d'une à deux semaines, selon la réponse du patient. L'élimination graduelle du corticostéroïde à action générale se fait en commençant par réduire la dose quotidienne de 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent d'un autre corticostéroïde) à intervalles d'au moins une semaine, si le patient est placé sous étroite surveillance. Il est fortement recommandé de procéder lentement. Pendant cette période de sevrage, on doit en effet surveiller les patients de très près afin de déceler le moindre signe d'asthme instable – par des évaluations objectives de la fonction respiratoire, par exemple – et d'insuffisance surrénalienne (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lors de la réduction de la dose des corticostéroïdes administrés par voie orale, il est possible que certains patients présentent des symptômes de sevrage caractéristiques des corticostéroïdes à action générale (par exemple, douleurs articulaires et musculaires, lassitude et dépression), malgré le maintien, voire l'amélioration de leur fonction respiratoire. On doit encourager ces patients à poursuivre leur traitement avec ASMANEX® Twisthaler®, mais il faudra les surveiller étroitement afin de déceler le moindre signe objectif d'insuffisance surrénalienne. Si l'on observe effectivement ce genre de signes, on doit augmenter temporairement la dose de corticostéroïde à action générale, puis reprendre la réduction de la dose, mais plus lentement cette fois-ci.

Enfants (âgés de 4 à 11 ans)

La dose recommandée est de 100 mcg, administrés par inhalation orale, une fois par jour, le soir.

4.3 Administration

ASMANEX® Twisthaler® doit être administré par inhalation orale seulement.

Emploi approprié de l'inhalateur : Un médecin, ou un autre professionnel de la santé, doit montrer au patient comment utiliser l'inhalateur correctement afin de s'assurer qu'il reçoive la bonne dose de médicament et que celui-ci soit administré de façon appropriée. De plus, le patient doit lire la notice de conditionnement avant d'amorcer le traitement (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

En règle générale, il est possible d'aider à prévenir la candidose en se rinçant la bouche et en se gargarisant avec de l'eau après chaque inhalation. Le nettoyage des prothèses dentaires a le même effet.

4.4 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, on doit lui conseiller de prendre la dose suivante selon l'horaire régulier.

5. SURDOSAGE

La prise d'une dose excessive d'ASMANEX® Twisthaler® (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche) risque peu d'entraîner des effets toxiques aigus. Étant donné la faible biodisponibilité générale du furoate de mométasone et l'absence d'effets indésirables généraux aigus liés au médicament pendant les études cliniques, le surdosage ne nécessitera vraisemblablement aucune mesure particulière, hormis une mise en observation. L'utilisation prolongée de doses excessives pourrait entraîner des effets généraux comme la suppression de la fonction de l'axe HHS et l'hypercorticisme. L'administration, pendant 28 jours, de doses quotidiennes uniques pouvant aller jusqu'à 1 200 mcg a été bien tolérée et n'a pas entraîné de réduction significative de l'aire sous la courbe du cortisol plasmatique (94 % de l'aire sous la courbe du placebo). L'administration par voie orale de doses uniques allant jusqu'à 8 000 mcg a été étudiée chez des humains volontaires et aucun effet indésirable n'a été noté.

Si des doses supérieures à celles recommandées sont administrées pendant de longues périodes, une réduction graduelle de la dose en inhalation peut être requise. Le traitement avec ASMANEX® Twisthaler® doit être poursuivi à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Inhalateur de poudre sèche/ 100 mcg de furoate de mométasone/ inhalation dosée	Lactose anhydre (renfermant des protéines du lait à l'état de traces)
	Inhalateur de poudre sèche/ 200 mcg de furoate de mométasone/ inhalation dosée	
	Inhalateur de poudre sèche/ 400 mcg de furoate de mométasone/ inhalation dosée	

Formes posologiques

ASMANEX® Twisthaler® est offert dans les formats suivants :

- ASMANEX® Twisthaler® 100 mcg/inhalation dosée; 30 inhalations dosées
- ASMANEX® Twisthaler® 200 mcg/inhalation dosée; 60 inhalations dosées
- ASMANEX® Twisthaler® 400 mcg/inhalation dosée; 60 inhalations dosées
- ASMANEX® Twisthaler® 400 mcg/inhalation dosée; 30 inhalations dosées

ASMANEX® Twisthaler® est également approuvé sous forme d'échantillon dans les formats suivants (non disponible à la vente):

- ASMANEX® Twisthaler® 100 mcg/inhalation dosée; 7 inhalations dosées
- ASMANEX® Twisthaler® 200 mcg/inhalation dosée; 14 inhalations dosées
- ASMANEX® Twisthaler® 400 mcg/inhalation dosée; 14 inhalations dosées

Composition

ASMANEX® Twisthaler® (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche) est un inhalateur de poudre sèche multidose, renfermant du furoate de mométasone et du lactose, qui est activé par le capuchon et qui libère le médicament par inhalation. Chaque dose libérée par l'inhalateur oral ASMANEX® Twisthaler® contient 100, 200 ou 400 mcg de furoate de mométasone. La poudre contient un ingrédient non médicinal, le lactose anhydre.

Emballage

ASMANEX® Twisthaler® (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche) est présenté dans un inhalateur de plastique possédant un mécanisme de dose activé par le capuchon. Il comprend un réservoir contenant les agrégats de médicament, un compteur de doses et un embout buccal. Il est recouvert d'un capuchon à vis blanc portant l'étiquette du produit. Le corps de l'inhalateur est blanc. Sa base rotative a une fenêtre de plastique transparent où apparaît le chiffre indiquant le nombre de doses qui restent dans l'inhalateur.

- La base rotative de l'inhalateur libérant 100 mcg est grise.
- La base rotative de l'inhalateur libérant 200 mcg est rose.
- La base rotative de l'inhalateur libérant 400 mcg est marron.

Chaque inhalateur est emballé dans un sachet protecteur en aluminium et fourni avec un feuillet *Renseignements sur le médicament pour le patient*.

Les composantes du contenant/du dispositif de fermeture susceptible d'entrer en contact avec le patient ou le médicament sont le polypropylène (PP), l'acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), le polyester ou l'acier inoxydable.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut absolument que les patients soient informés qu'ASMANEX® Twisthaler® est un médicament préventif qui doit être pris tous les jours en respectant l'intervalle prescrit par leur médecin et qu'ils ne doivent donc pas l'utiliser pour le traitement aigu des crises d'asthme.

On doit recommander aux patients d'informer tous les médecins qu'ils consulteront, de leur usage actuel ou antérieur de corticostéroïdes.

Arrêt du traitement

Le traitement avec ASMANEX® Twisthaler® ne doit pas être interrompu brusquement; on doit plutôt y mettre fin graduellement.

Remplacement d'une corticothérapie générale

Le remplacement d'un corticostéroïde à action générale par un corticostéroïde en inhalation doit se faire graduellement et sous étroite surveillance médicale. Il est en effet possible que des symptômes généraux (par exemple, douleurs articulaires ou musculaires, lassitude et dépression) se manifestent, malgré le maintien, voire l'amélioration de la fonction respiratoire (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Lorsqu'on veut remplacer un corticostéroïde oral par ASMANEX® Twisthaler®, on doit d'abord ajouter ASMANEX® Twisthaler® au corticostéroïde oral, puis éliminer graduellement ce dernier.

Il faut particulièrement faire preuve de prudence dans le cas des patients chez lesquels on remplace les corticostéroïdes à action générale par ASMANEX® Twisthaler®, car on a signalé des décès imputables à une insuffisance surrénalienne chez des patients asthmatiques pendant et après le remplacement des corticostéroïdes à action générale par des corticostéroïdes en inhalation, qui ont une biodisponibilité générale moindre. Il faut compter un certain nombre de mois pour que la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se rétablisse après le retrait des corticostéroïdes à action générale.

Les patients qui recevaient un traitement d'entretien à raison de 20 mg de prednisone ou plus par jour (ou l'équivalent) pourraient être plus prédisposés à ce genre de problème, plus particulièrement lorsqu'ils ne reçoivent presque plus de corticostéroïde à action générale. Au cours de cette période où la fonction de l'axe HHS est inhibée, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'ils subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale, ou qu'ils sont atteints d'une infection (une gastro-entérite, notamment) ou d'autres troubles associés à une déperdition électrolytique importante. Bien qu'ASMANEX® Twisthaler® puisse permettre de maîtriser les symptômes d'asthme pendant cette période, son administration aux doses recommandées fournit à l'organisme des quantités de glucocorticoïdes inférieures aux valeurs physiologiques normales et NE se solde donc PAS par une activité minéralo-corticoïde suffisante pour faire face à ces situations d'urgence.

Il faut recommander aux patients qui ont cessé de prendre des corticostéroïdes à action générale de recommencer immédiatement la prise de corticostéroïdes par voie orale, et de consulter leur médecin pour obtenir d'autres directives lorsqu'ils vivent des périodes de stress, y compris un traumatisme, une intervention chirurgicale ou une infection, ou de crises d'asthme graves. On devrait également recommander à ces patients d'avoir avec eux une réserve suffisante de corticostéroïdes oraux et une carte d'identification médicale indiquant qu'ils peuvent avoir besoin de corticostéroïdes à action générale supplémentaires au cours des périodes de stress ou de crises d'asthme grave.

Le remplacement d'un traitement avec un corticostéroïde à action générale par ASMANEX® Twisthaler® peut mettre au jour des problèmes d'allergie qui étaient auparavant occultés par la corticothérapie à action générale (par exemple, rhinite, conjonctivite et eczéma).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Oreille/nez/gorge

Candidose oropharyngée

Pendant les études cliniques sur ASMANEX® Twisthaler®, on a rapporté quelques cas de candidose buccale (muguet), laquelle est associée à l'utilisation de cette classe thérapeutique. L'infection peut nécessiter un traitement antifongique approprié, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre l'administration d'ASMANEX® Twisthaler®. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire, chez certains patients, d'interrompre l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). On doit recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils notent la présence de taches blanches dans la bouche ou s'ils ont mal à la gorge.

Une bonne hygiène buccale est d'une très grande importance pour réduire au minimum la prolifération de micro-organismes tels que *Candida albicans*. Il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après l'utilisation d'ASMANEX® Twisthaler® et de recracher sans avaler (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Endocrinien/métabolisme

Effet sur l'axe HHS

ASMANEX® Twisthaler® permettra de maîtriser les symptômes d'asthme, en inhibant toutefois moins la fonction de l'axe HHS que des doses thérapeutiques équivalentes de prednisone administrées par voie orale.

Le furoate de mométasone administré par inhalation est absorbé dans la circulation et peut exercer une certaine activité sur le plan général, surtout à des doses élevées (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacodynamie](#)). L'administration du médicament à une dose supérieure à la dose recommandée, ou en association avec un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) comme le kétoconazole (reconnu pour augmenter la concentration plasmatique du furoate de mométasone lorsqu'utilisé de façon concomitante), peut entraîner une altération de la fonction de l'axe HHS (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

Comme il est possible que les corticostéroïdes en inhalation soient absorbés par voie générale, on doit surveiller de près les patients traités avec ces médicaments afin de déceler le moindre signe d'effets généraux propres aux corticostéroïdes. Les patients ayant subi une intervention chirurgicale ou un stress doivent être étroitement surveillés au cas où se manifesteraient des signes de réaction surrénalienne anormale.

Il est possible que des effets généraux des corticostéroïdes, comme l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne, surviennent chez un petit nombre de patients, particulièrement aux doses élevées. Si de tels effets se produisent, la dose d'ASMANEX® Twisthaler® devrait être réduite lentement, en suivant les méthodes habituelles pour la prise en charge des symptômes d'asthme et la diminution progressive de l'emploi des corticostéroïdes à action générale.

Les effets d'ASMANEX® Twisthaler® sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de deux études cliniques menées chez des patients souffrant d'asthme. Dans les deux études cliniques, la fonction surrénalienne a été évaluée par la mesure du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures.

Aucun changement lié à la dose ou au temps n'a été observé dans le cadre d'une étude clinique ayant réuni 60 hommes et femmes asthmatiques et qui visait à comparer l'aire sous la

courbe (ASC) du cortisol plasmatique sur 24 heures mesurée à la suite de l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg, de 800 mcg ou de 1 200 mcg une fois par jour, de 200 mcg deux fois par jour, ou d'un placebo (n = 12 par traitement) pendant 28 jours.

Dans une deuxième étude clinique ayant réuni 64 adultes asthmatiques traités pendant 28 jours (16 par traitement), l'aire sous la courbe (ASC) du cortisol plasmatique sur 24 heures mesurée après l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg deux fois par jour pendant 28 jours était légèrement inférieure (10 %) à celle obtenue après l'administration du placebo. Lorsque la dose d'ASMANEX® Twisthaler® était portée à 800 mcg deux fois par jour (deux fois la dose maximale recommandée) et lorsqu'on administrait de la prednisone à raison de 10 mg une fois par jour (groupe témoin avec traitement actif), la différence par rapport au placebo s'établissait alors à 21 % et à 64 % respectivement au bout de 28 jours.

Les effets d'ASMANEX® Twisthaler® sur la fonction surrénalienne ont été évalués chez des enfants dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo, à double insu, en mode parallèle et avec répartition aléatoire menée auprès de 50 enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans et portant sur l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à des doses de 100 mcg deux fois par jour, de 200 mcg deux fois par jour et de 400 mcg deux fois par jour, pendant 29 jours. La fonction de l'axe HHS a été évaluée au moyen de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de cortisol sur 12 heures et des concentrations de cortisol libre dans les urines de 24 h. Les différences moyennes par rapport au placebo (n = 7) dans les groupes traités par ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg deux fois par jour (n = 12), à 200 mcg deux fois par jour (n = 12) et à 400 mcg deux fois par jour (n = 11) étaient de 3,4, de -16,0 et de -17,9 mcg·h/dL, respectivement. D'après les résultats de l'analyse de covariance (ANCOVA), les résultats obtenus avec le groupe de patients traités par la dose de 100 mcg deux fois par jour étaient comparables à ceux qui étaient obtenus avec le placebo. Les résultats obtenus avec le groupe de patients traités par la dose de 200 mcg deux fois par jour n'étaient pas statistiquement différents de ceux qui étaient obtenus avec le placebo (p = 0,078) et les résultats obtenus avec le groupe de patients traités par 400 mcg deux fois par jour étaient à la limite de la différence statistiquement significative avec ceux qui étaient obtenus avec le placebo (p = 0,050).

Effet sur la croissance

On observe parfois un ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents chez lesquels on ne parvient pas à maîtriser convenablement une maladie chronique, comme l'asthme, ou qui sont traités à l'aide de corticostéroïdes. Les médecins devraient suivre de près la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration utilisée. Advenant qu'un de leurs patients enfants ou adolescents présente un ralentissement de sa croissance, ils doivent alors déterminer si les avantages de la corticothérapie au chapitre de la maîtrise de l'asthme l'emportent sur les conséquences possibles d'un tel ralentissement.

Métabolisme osseux

L'ostéoporose et les fractures sont des complications importantes observées dans le cadre de traitements prolongés de l'asthme faisant appel à des corticostéroïdes administrés par voie parentérale ou par voie orale. La corticothérapie administrée par inhalation est elle aussi associée à une perte osseuse proportionnelle à la dose, quoique le risque soit moins grand qu'avec la corticothérapie administrée par voie orale. On ignore si la masse osseuse maximale normalement atteinte pendant la jeunesse est compromise par l'administration de quantités substantielles de corticostéroïdes en inhalation avant l'âge de 30 ans. Les personnes qui n'atteindraient pas cette masse osseuse maximale pendant leur jeunesse pourraient être davantage exposées aux fractures ostéoporotiques après leur soixantième année.

Lors d'une étude d'une durée de 2 ans menée à double insu auprès de 103 patients asthmatiques (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans dont l'asthme était auparavant maîtrisé au moyen d'un bronchodilatateur (VEMS initial entre 85 % et 88 % des valeurs prédites), le traitement au moyen d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 200 mcg, deux fois par jour, a entraîné une réduction significative (comparativement au placebo) de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire à la fin de la période de traitement. La variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était de -0,015 (-1,43 %) dans le groupe ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® et de 0,002 (0,25 %) dans le groupe ayant reçu le placebo.

Dans une autre étude de 2 ans menée à double insu auprès de 87 patients asthmatiques (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans dont l'asthme était auparavant maîtrisé au moyen d'un bronchodilatateur (VEMS initial entre 82 % et 83 % des valeurs prédites), le traitement au moyen d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg, deux fois par jour, n'a entraîné aucune variation significative sur le plan statistique de la DMO de la colonne lombaire à la fin de la période de traitement, comparativement au placebo. La variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était de -0,018 (-1,57 %) dans le groupe ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® et de -0,006 (-0,43 %) dans le groupe ayant reçu le placebo.

Dans une étude d'une durée de 52 semaines ayant comparé l'effet sur la DMO d'un traitement au moyen d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg à celui d'un traitement au moyen de montélukast à raison de 10 mg (les deux traitements étant administrés une fois par jour, le soir) chez des sujets asthmatiques, la variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était de 0,009 (+0,9 %) dans le groupe ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® et de 0,013 (+1,2 %) dans le groupe ayant reçu le montélukast.

Hypothyroïdie

Les corticostéroïdes ont un effet plus marqué chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Usage dépassant la posologie recommandée

L'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à des doses ou à une fréquence dépassant celles qui sont recommandées ne s'est pas soldée par une meilleure maîtrise de l'asthme bronchique.

Hématologique

Hyperéosinophilie

Il arrive, quoique rarement, que des patients qui prennent des corticostéroïdes en inhalation soient atteints d'une hyperéosinophilie générale, certains d'entre eux manifestant des signes cliniques de vascularite évoquant le syndrome de Churg-Strauss, une affection qui est souvent traitée à l'aide de corticostéroïdes à action générale.

Ces manifestations sont habituellement, mais pas toujours, associées à la réduction ou au retrait des corticostéroïdes administrés par voie orale consécutivement à l'amorce d'un traitement avec un corticostéroïde en inhalation. Des cas d'hyperéosinophilie grave ont été signalés avec d'autres corticostéroïdes en inhalation lorsqu'ils étaient utilisés dans le même contexte clinique. Les médecins doivent surveiller de près l'apparition d'une hyperéosinophilie, d'éruptions cutanées imputables à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques ou d'une neuropathie. On n'a toutefois établi aucun lien de causalité entre l'emploi de corticostéroïdes en inhalation et ces affections sous-jacentes.

Hypoprothrombinémie

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on utilise de l'acide acétylsalicylique et des corticostéroïdes chez des personnes présentant une hypoprothrombinémie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les corticostéroïdes ont un effet plus marqué chez les patients atteints de cirrhose.

Immunitaire

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection existante. En outre, de nouvelles infections peuvent survenir. Les personnes qui prennent des médicaments dotés de propriétés immunosuppressives sont plus exposées aux infections que les personnes en santé. Par exemple, la varicelle et la rougeole peuvent avoir des conséquences graves, voire fatales, chez les enfants et les adultes qui prennent des corticostéroïdes et qui ne sont pas immunisés contre ces maladies. Les enfants et les adultes qui n'en ont jamais été atteints doivent donc faire tout particulièrement attention pour éviter toute exposition à ces maladies. On ne sait pas dans quelle mesure la dose de corticostéroïdes administrée, la voie par laquelle elle est administrée et la durée du traitement influencent le risque d'apparition d'une infection généralisée. On ne connaît pas non plus l'apport de la maladie sous-jacente et des corticothérapies antérieures dans le risque d'apparition d'une telle infection. Chez les patients ayant été exposés à la varicelle, l'utilisation d'un traitement prophylactique à l'aide d'immunoglobulines de varicelle-zona peut être indiquée. Dans les cas d'exposition à la rougeole, une prophylaxie à l'aide de gammaglobulines combinées par voie intramusculaire peut être indiquée. (Veuillez consulter les notices de conditionnement de chacun des produits cités pour obtenir des renseignements thérapeutiques complets.) Dans les cas de varicelle, il faudra peut-être envisager un traitement antiviral. L'interruption de l'administration du furoate de mométasone jusqu'à ce que l'infection soit éradiquée peut s'avérer nécessaire.

Surveillance et tests de laboratoire

Bien que, lors des études cliniques, les patients aient utilisé ASMANEX® Twisthaler® de façon continue pendant un an, on ne connaît pas complètement les effets à long terme de ce médicament sur les plans local et général chez l'être humain. On ignore notamment quels sont les effets d'une utilisation chronique d'ASMANEX® Twisthaler® sur le développement et les processus immunologiques au niveau de la bouche, du pharynx, de la trachée et des poumons. À court terme, ASMANEX® Twisthaler® n'a pas démontré d'effet supprimeur sur l'axe HHS. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les corticostéroïdes en inhalation, on doit évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et effectuer un bilan hématologique des patients qui prennent ce type de médicament de façon prolongée.

Si le patient doit utiliser plus souvent son bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action pour soulager ses symptômes, c'est que son asthme n'est plus aussi bien maîtrisé. Une perte soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme peut devenir une menace pour le pronostic vital du patient. Dans de tels cas, il faut envisager d'augmenter la dose de corticostéroïde. Il faut avertir les patients de consulter immédiatement leur médecin s'ils subissent des crises d'asthme qui ne répondent pas aux bronchodilatateurs pendant leur traitement avec ASMANEX® Twisthaler®. L'absence de réponse au traitement et les crises d'asthme grave commandent une augmentation de la dose d'ASMANEX® Twisthaler® et, si nécessaire, l'administration d'un corticostéroïde à action générale ou d'un antibiotique, ou des deux, s'il y a présence d'infection.

Pour les patients à risque, la surveillance des effets osseux et oculaires (cataractes et glaucome) doit également être prise en considération chez les patients qui suivent un traitement d'entretien avec ASMANEX® Twisthaler®.

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants et des adolescents qui reçoivent un traitement prolongé au moyen de corticostéroïdes en inhalation.

Ophthalmologique

L'administration de corticostéroïdes en inhalation dans le cadre d'un traitement de l'asthme ou de la rhinite peut aggraver un glaucome. Chez les patients atteints d'un glaucome avéré et qui doivent recevoir un traitement prolongé avec un corticostéroïde en inhalation, il est prudent de mesurer leur pression intraoculaire avant d'entreprendre un tel traitement et de la surveiller par la suite. On doit mesurer périodiquement la pression intraoculaire des patients qui ne souffrent pas d'un glaucome, mais qui sont susceptibles de manifester une hypertension intraoculaire (p. ex., les personnes âgées).

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

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

Respiratoire

Épisodes d'asthme aigu

ASMANEX[®] Twisthaler[®] n'est pas indiqué pour le soulagement rapide d'un bronchospasme aigu, mais bien pour le traitement quotidien et régulier de l'inflammation sous-jacente. Les patients devraient avoir un β 2-agoniste à action rapide à leur disposition en tout temps pour soulager leurs symptômes d'asthme aigus. Il faut mentionner aux patients qu'ils doivent obtenir un traitement médical sans tarder si leur asthme se détériore soudainement.

Bronchospasmes provoqués par un inhalateur

Comme c'est le cas avec les autres antiasthmatiques en inhalation, la prise d'ASMANEX[®] Twisthaler[®] peut être suivie d'un bronchospasme accompagné d'une augmentation immédiate de la respiration sifflante. Si un bronchospasme se produit après l'utilisation d'ASMANEX[®] Twisthaler[®], il faut prendre immédiatement un bronchodilatateur en inhalation à action rapide. On devra alors mettre fin au traitement avec ASMANEX[®] Twisthaler[®] et entreprendre un autre traitement.

Effets généraux des corticostéroïdes

L'inhalation de corticostéroïdes, notamment lorsqu'ils sont prescrits à fortes doses et pour de longues périodes, peut entraîner des effets indésirables généraux. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec les corticostéroïdes oraux. Parmi les effets indésirables généraux possibles, on compte une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse (voir Endocrinien/métabolisme), des cataractes et un glaucome (voir Ophthalmologique).

Par conséquent, il est important d'administrer la dose minimale efficace de corticostéroïde en inhalation permettant de maintenir la maîtrise de l'asthme.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le furoate de mométasone, comme tous les autres corticostéroïdes, ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés du médicament l'emportent sur le risque possible pour le fœtus. L'expérience acquise avec les corticostéroïdes pour administration par voie orale, depuis qu'ils sont offerts en doses pharmacologiques, plutôt que physiologiques, laisse suggérer que les rongeurs sont plus sensibles aux effets tératogènes des corticostéroïdes que les humains. De plus, comme la grossesse s'accompagne naturellement d'une augmentation de la production de corticostéroïdes endogènes, la majorité des femmes auront besoin d'une dose moins élevée de corticostéroïdes exogènes pendant leur grossesse et un bon nombre d'entre elles pourront même s'en passer complètement pendant toute la durée de leur grossesse.

Effets non tératogènes : Certains enfants nés de femmes traitées avec des corticostéroïdes pendant leur grossesse peuvent souffrir d'hypocorticisme. Ces enfants doivent être surveillés étroitement.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude sur l'excrétion du furoate de mométasone dans le lait humain n'a été effectuée. Comme d'autres glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait humain, on doit déterminer si les bienfaits escomptés du furoate de mométasone pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du furoate de mométasone chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

Une étude de 52 semaines, contrôlée par placebo et en mode parallèle en vue de déterminer les effets potentiels d'ASMANEX[®] Twisthaler[®] sur la croissance a été menée auprès de 187 enfants prépubères (131 garçons et 56 filles) âgés de 4 à 9 ans et atteints d'asthme qui recevaient auparavant un traitement d'entretien par un bêta-agoniste en inhalation. Les patients des différents groupes de traitement utilisaient ASMANEX[®] Twisthaler[®], à raison de 100 mcg deux fois par jour (n = 44), de 200 mcg une fois par jour, le matin (n = 50) ou de 100 mcg une fois par jour, le matin (n = 48), ou un placebo (n = 45).

Pour chaque patient, on déterminait la vitesse de croissance moyenne à l'aide d'une approche de régression individuelle. Les vitesses de croissance moyennes, exprimées par la moyenne des moindres carrés en cm par année, pour ASMANEX[®] Twisthaler[®] à raison de 100 mcg deux fois par jour, de 200 mcg une fois par jour, le matin et de 100 mcg une fois par jour, le matin ainsi que pour le placebo étaient de 5,88, de 5,82, de 6,42 et de 6,52 cm/année, respectivement.

On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les vitesses de croissance mesurées pendant l'utilisation d'ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg une fois par jour, le matin ou le placebo ($p = 0,76$). Avec l'utilisation d'ASMANEX® Twisthaler® à 200 mcg une fois par jour, le matin, la vitesse de croissance était inférieure à celle du groupe placebo (résultat statistiquement significatif : $p = 0,02$) et la différence observée entre le groupe ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg deux fois par jour et le groupe placebo n'était pas statistiquement significative ($p = 0,10$). Les comparaisons entre les traitements actifs ont montré qu'avec l'utilisation d'ASMANEX® Twisthaler® à 200 mcg une fois par jour, le matin, la vitesse de croissance était inférieure à celle dans le groupe traité au moyen d'une dose de 100 mcg une fois par jour, le matin (résultat statistiquement significatif : $p = 0,04$).

Les effets potentiels d'un traitement prolongé par des corticostéroïdes inhalés par voie orale sur la croissance doivent être pris en considération par rapport aux bienfaits cliniques obtenus et à la disponibilité d'autres options de traitement sécuritaires et efficaces sans corticostéroïdes. Pour réduire au minimum les effets généraux de l'administration de corticostéroïdes inhalés par voie orale, y compris d'ASMANEX® Twisthaler®, la dose de chaque patient doit être augmentée jusqu'à la plus faible dose efficace pour ce patient.

7.1.4 Personnes âgées

La nature et la fréquence des effets indésirables observés dans cette population étaient similaires à celles notées chez les patients plus jeunes.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En règle générale, les traitements avec des corticostéroïdes en inhalation peuvent être associés à une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de complications oculaires, de réduction de la densité minérale osseuse, d'inhibition de la réactivité de l'axe HHS au stress et de ralentissement de la croissance chez les enfants. Une candidose buccale peut également survenir chez certains patients. Cette infection peut être traitée au moyen d'un antifongique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a observé de rares cas de glaucome, d'augmentation de la pression intraoculaire et de cataractes à la suite de l'administration de corticostéroïdes en inhalation.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

Les données sur l'innocuité proviennent de huit études cliniques contrôlées par placebo (C96-134; C96-136; C96168; C96-186; C96-196, C98-475, P01545 et P01978). Au total, 2 058 patients (asthmatiques âgés d'au moins 12 ans) ont participé à ces études, et 1 407 d'entre eux ont été exposés à toutes les doses d'ASMANEX® Twisthaler®.

Tableau 3 – Effets indésirables apparus en cours de traitement (qu'ils aient été considérés par l'investigateur comme étant reliés au médicament ou non) survenus à une fréquence ≥ 3 % chez les patients âgés de 12 ans et plus et signalés plus souvent qu'avec le placebo

Effets indésirables	FM IPS 200 mcg 2 f.p.j. n = 433 (%)	FM IPS 400 mcg 2 f.p.j. n = 74 (%)	FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (matin ou soir) n = 441 (%)	FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (matin ou soir) n = 459 (%)	Placebo n = 615 (%)
Céphalées	90 (21)	22 (30)	100 (23)	73 (16)	130 (21)
Rhinopharyngite	39 (9)	11 (15)	37 (8)	46 (10)	50 (8)
Douleur oropharyngée	37 (9)	9 (12)	37 (8)	36 (8)	34 (6)
Candidose buccale/oropharyngée	26 (6)	8 (11)	13 (3)	22 (5)	11 (2)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (6)	11 (15)	36 (8)	41 (9)	42 (7)
Dorsalgie	27 (6)	8 (11)	18 (4)	11 (2)	28 (5)
Dysménorrhée	24 (6)	2 (3)	16 (4)	11 (2)	18 (3)
Sinusite	23 (5)	6 (8)	20 (5)	18 (4)	31 (5)
Rhinite allergique	22 (5)	6 (8)	27 (6)	22 (5)	32 (5)
Congestion nasale	19 (4)	3 (4)	30 (7)	10 (2)	29 (5)
Céphalées sinusales	13 (3)	3 (4)	15 (3)	15 (3)	7 (1)
Myalgie	12 (3)	5 (7)	12 (3)	8 (2)	13 (2)
Malaise abdominal	11 (3)	1 (1)	13 (3)	2 (< 1)	8 (1)
Arthralgie	11 (3)	4 (5)	5 (1)	13 (3)	11 (2)
Grippe	10 (2)	7 (9)	15 (3)	13 (3)	7 (1)
Toux	9 (2)	6 (8)	10 (2)	9 (2)	22 (4)
Nausées	9 (2)	3 (4)	9 (2)	10 (2)	13 (2)
Douleur cervicale	9 (2)	2 (3)	3 (1)	1 (< 1)	9 (1)
Douleur aux extrémités	9 (2)	4 (5)	8 (2)	7 (2)	10 (2)
Douleur dans le haut de l'abdomen	8 (2)	0	13 (3)	5 (1)	8 (1)
Congestion des sinus	8 (2)	3 (4)	11 (2)	8 (2)	16 (3)
Rhinorrhée	7(2)	2 (3)	9 (2)	8 (2)	11 (2)
Dysphonie	5 (1)	2 (3)	1 (< 1)	11 (2)	6 (1)
Étourdissements	4 (1)	3 (4)	2 (< 1)	5 (1)	4 (1)
Pharyngite	4 (1)	3 (4)	4 (1)	2 (< 1)	6 (1)
Infection virale	4 (1)	2 (3)	4 (1)	2 (< 1)	7 (1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	4 (1)	2 (3)	4 (1)	9 (2)	6 (1)
Fatigue	3 (1)	3 (4)	4 (1)	9 (2)	2 (< 1)
Éternuements	3 (1)	2 (3)	6 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Arthrite	2 (< 1)	2 (3)	7 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)
Candidose	2 (< 1)	4 (5)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Conjonctivite	2 (< 1)	2 (3)	3 (1)	2 (< 1)	0
Prurit oculaire	1 (< 1)	2 (3)	5 (1)	1 (< 1)	8 (1)
Gastro-entérite virale	1 (< 1)	2 (3)	4 (1)	1 (< 1)	7 (1)
Syndrome pseudo-grippal	1 (< 1)	3 (4)	3 (1)	1 (< 1)	0

FM IPS : furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche
f.p.j. : fois par jour

Les effets indésirables apparus en cours de traitement (qu'ils aient été considérés par l'investigateur comme étant reliés au médicament ou non) les plus souvent signalés dans ces études cliniques contrôlées par placebo ont été les céphalées, la rhinopharyngite, les douleurs oropharyngées et les candidoses buccales ou oropharyngées. Les céphalées sont survenues chez 30 % des

patients traités avec ASMANEX[®] Twisthaler[®] à raison de 400 mcg deux fois par jour, chez 21 % des patients ayant reçu des doses de 200 mcg deux fois par jour, et chez 23 % et 16 % des patients ayant reçu respectivement 200 mcg et 400 mcg, une fois par jour. La fréquence de cet effet indésirable chez les patients recevant le placebo était de 21 %.

On a signalé une candidose buccale ou oropharyngée chez 11 % (par rapport à 2 % avec le placebo) des patients atteints d'asthme grave traité avec des corticostéroïdes administrés par voie orale, et qui ont reçu ASMANEX[®] Twisthaler[®] à raison de 400 mcg deux fois par jour pendant 12 semaines.

Une rhinopharyngite a été signalée chez 8 % à 15 % des patients qui avaient reçu le traitement actif et chez 8 % des patients qui avaient reçu le placebo.

Une douleur oropharyngée a été notée chez 8 % à 12 % des patients traités avec toutes les doses d'ASMANEX[®] Twisthaler[®], comparativement à 6 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Les données n'ont pas indiqué un risque d'effets indésirables plus élevé chez les adolescents ou les patients âgés de 65 ans et plus.

Les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation peuvent survenir notamment lorsqu'ils sont prescrits à fortes doses et pour de longues périodes. Aucun effet indésirable général n'a été signalé lors des études cliniques sur ASMANEX[®] Twisthaler[®].

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu courants reliés au traitement observés au cours des essais cliniques (< 3 %)

Les effets indésirables suivants, reliés au traitement, ont été signalés dans des études cliniques (C96-134; C96-136; C96168; C96-186; C96-196, C98-475, P01545 et P01978) chez les patients traités au moyen d'ASMANEX[®] Twisthaler[®]. Ces effets sont survenus à une fréquence < 3 % et ont été signalés plus souvent qu'avec le placebo :

Affections cardiaques : tachycardie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleur auriculaire

Affections oculaires : troubles conjonctivaux

Affections gastro-intestinales : diarrhée, sécheresse buccale, haut-le-cœur, douleur abdominale, constipation, enflure des lèvres, stomatite, ulcères de la langue, hypersécrétion salivaire, glossodynie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique d'origine non cardiaque, douleur thoracique, sensation de chaleur, de douleur, de soif

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : excoriations, contusions

Investigations : diminution de la numération plaquettaire, augmentation des taux des enzymes hépatiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypercholestérolémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique d'origine musculosquelettique, arthrite, raideurs musculosquelettiques

Affections du système nerveux : migraine, aphonie

Affections psychiatriques : dépression, stress

Affections des organes de reproduction et du sein : ménométrorragie, syndrome prémenstruel

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, polypes nasaux, épistaxis, congestion nasale, érythème pharyngé, œdème pharyngé, détresse respiratoire, rhinite apériodique, rhinite saisonnière, expiration prolongée, irritation de la gorge

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite, prurit généralisé, urticaire, hyperhidrose

Effets indésirables apparus en cours de traitement rapportés dans les études cliniques et survenant moins fréquemment (< 2 %)

Dans le cadre de cette étude, les effets indésirables additionnels suivants apparus en cours de traitement (qu'ils aient été considérés par l'investigateur comme étant reliés au médicament ou non) sont survenus chez les patients prenant ASMANEX® Twisthaler® à une fréquence inférieure à 2 % et à une fréquence supérieure à ce qui était observé avec le placebo.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : écoulement de l'oreille moyenne

Affections oculaires : trouble ophtalmique

Affections gastro-intestinales : diarrhée, dysphagie, ulcères de la bouche

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : masse

Infections et infestations : infection parasitaire, sinusite, infection fongique cutanée

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : ecchymose, piqûre d'insecte, traumatisme cutané

Affections hépatobiliaires : élévation du taux d'aspartate aminotransferase (AST), élévation du taux d'alanine aminotransferase (ALT)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

Affections du système nerveux : migraine, tremblement

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : laryngite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ecchymose, éruption cutanée, sensation de brûlure cutanée, lésion cutanée

8.4 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)

Enfants (de 4 à 11 ans)

Dans le cadre de trois études cliniques de 12 semaines menées auprès de 902 patients âgés de 4 à 11 ans, les patients atteints d'asthme recevaient auparavant un traitement d'entretien par des bronchodilatateurs et/ou des corticostéroïdes en inhalation. Le tableau 4 résume les résultats obtenus en matière d'innocuité dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg une fois par jour, le soir. Les résultats des deux autres études étaient similaires en matière d'innocuité.

L'ensemble des effets indésirables apparus en cours de traitement ont été signalés avec approximativement la même fréquence par les patients prenant ASMANEX® Twisthaler® ou le placebo.

Tableau 4 – Effets indésirables apparus en cours de traitement (qu'ils aient été considérés par l'investigateur comme étant reliés au médicament ou non) survenus chez les patients âgés de 4 à 11 ans à une fréquence ≥ 2 % et signalés plus souvent qu'avec le placebo

Effets indésirables	FM IPS 100 mcg 1 f.p.j. (soir) n = 98 (%)	Placebo n = 99 (%)
Fièvre	7 (7)	5 (5)
Douleur abdominale	6 (6)	2 (2)
Allergie	4 (4)	3 (3)
Vomissements	3 (3)	2 (2)

Effets indésirables	FM IPS 100 mcg 1 f.p.j. (soir) n = 98 (%)	Placebo n = 99 (%)
Infection urinaire	2 (2)	2 (0)
Ecchymose	2 (2)	2 (0)

FM IPS : furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche
f.p.j. : fois par jour

Les effets indésirables apparus en cours de traitement (qu'ils aient été considérés par l'investigateur comme étant reliés au médicament ou non) les plus souvent signalés dans le cadre de cette étude clinique contrôlée par placebo étaient les suivants : fièvre, douleur abdominale, allergie et vomissements.

Expérience tirée des études cliniques à long terme menées auprès d'enfants âgés de 4 à 11 ans

Dans le cadre d'une étude clinique de 52 semaines, contrôlée par témoin actif, portant sur l'innocuité à long terme, 152 patients âgés de 4 à 11 ans atteints d'asthme ont été traités par ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg deux fois par jour ou à 200 mcg une fois par jour. Dans le cadre de cette étude de 52 semaines, le profil d'innocuité d'ASMANEX® Twisthaler® était similaire à celui qui avait été observé dans le cadre des études cliniques de 12 semaines.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés après la commercialisation d'ASMANEX : réactions d'hypersensibilité (p. ex., éruptions cutanées, prurit, angioœdème et réaction anaphylactique), aggravation de l'asthme (p. ex., toux, dyspnée, respiration sifflante et bronchospasme) et vision brouillée.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'ASMANEX® Twisthaler® et d'autres médicaments d'utilisation courante dans le traitement de l'asthme n'a été associée à aucune réaction indésirable inhabituelle.

9.2 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ : Des études ont démontré que, chez toutes les espèces étudiées, le furoate de mométasone est surtout métabolisé dans le foie où il subit une dégradation importante formant de nombreux métabolites. Le furoate de mométasone est métabolisé par le CYP3A4. Après l'administration par voie orale de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, la concentration plasmatique moyenne du furoate de mométasone administré par inhalation orale a augmenté et le taux plasmatique de cortisol a semblé diminuer. Il est attendu qu'un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir, le ritonavir et les produits à base de cobicistat) augmente le risque d'effets indésirables généraux. Un tel traitement concomitant devrait être évité à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque accru d'effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes; on doit, le cas échéant, surveiller les patients afin de déceler la présence de tels effets.

Acide acétylsalicylique : il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec des corticostéroïdes chez les patients atteints d'hypoprothrombinémie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le furoate de mométasone est un corticostéroïde possédant des propriétés anti-inflammatoires. Il exerce ses effets principalement sur les récepteurs des glucocorticoïdes. On ne connaît pas le mode d'action exact des corticostéroïdes sur l'asthme. Il a été démontré que les corticostéroïdes exercent de nombreux effets sur une grande variété de cellules (par exemple, les mastocytes, les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes) et de médiateurs (par exemple, l'histamine, les icosanoïdes, les leucotriènes et les cytokines) impliqués dans l'inflammation.

10.2 Pharmacodynamie

Il a été démontré qu'*in vitro*, le furoate de mométasone présente une affinité de liaison pour les récepteurs des glucocorticoïdes humains qui correspond à environ 12 fois celle de la dexaméthasone, à 7 fois celle de l'acétonide de triamcinolone, à 5 fois celle du budésonide et à 1,5 fois celle de la fluticasone.

Au cours d'une étude visant à étudier la puissance relative de l'activation génique des éléments de réponse aux glucocorticoïdes déclenchée par le ligand, le furoate de mométasone s'est révélé le glucocorticoïde le plus puissant pour activer les récepteurs des glucocorticoïdes, son activité ayant été environ 46 fois plus marquée que celle de la dexaméthasone, 23 fois plus prononcée que celle de l'acétonide de triamcinolone, 13 fois plus marquée que celle du budésonide et 1,8 fois plus prononcée que celle de la fluticasone.

Dans les cultures cellulaires, le furoate de mométasone a inhibé la synthèse ou la libération des cytokines IL-1, IL-6 et TNF- α dans une proportion au moins 10 fois supérieure à l'inhibition réalisée par d'autres corticostéroïdes, y compris par le dipropionate de béclométhasone, la bétaméthasone, l'hydrocortisone et la dexaméthasone. Le furoate de mométasone ($CI_{50} = 0,12$ nM) s'est révélé également au moins 6 fois plus puissant que le dipropionate de béclométhasone et que la bétaméthasone pour inhiber la synthèse de l'IL-5.

Le furoate de mométasone s'est révélé plus puissant que le budésonide, le dipropionate de béclométhasone, l'acétonide de triamcinolone et l'acétate d'hydrocortisone pour inhiber la libération d'histamine des basophiles ($CI_{50} = 0,3$ nM) et réduire la longévité des éosinophiles ($CI_{50} = 0,7$ nM).

Dans un modèle préclinique, on a constaté que le composé réduisait visiblement l'accumulation des éosinophiles au siège de la réaction allergique. Chez la souris allergique présentant une hypersensibilité à IgE, l'inhalation de furoate de mométasone à des doses aussi faibles que 13 mcg/kg s'est soldée par une diminution de l'infiltration des éosinophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, ainsi que dans les bronches et les bronchioles.

De plus, le furoate de mométasone a réduit le nombre de lymphocytes et le taux d'ARN messager pour les médiateurs immunitaires que sont les cytokines IL-4 et IL-5.

Lors des études précliniques, le furoate de mométasone n'a montré aucune activité minéralo-corticoïde, androgénique, antiandrogénique ou œstrogénique, mais comme d'autres glucocorticoïdes, il a démontré des activités semblables à celles de la progestérone. Le rapport entre l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes et celle des récepteurs de progestérone

par le furoate de mométasone était comparable à celui des autres glucocorticoïdes étudiés. Toutefois, on ignore l'importance de ces résultats sur le plan clinique compte tenu des concentrations plasmatiques à peine décelables du furoate de mométasone lorsqu'il est administré aux doses recommandées à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche. Après l'administration par inhalation d'une dose unique de furoate de mométasone à des rats mâles adultes, c'est dans l'œsophage, les voies aériennes et la gueule qu'on a retrouvé les concentrations de médicament les plus élevées.

Une étude clinique a révélé qu'ASMANEX® Twisthaler® réduisait la réactivité des voies aériennes à l'adénosine monophosphate chez les patients hyperréactifs. Dans le cadre d'une autre étude, un pré-traitement d'une durée de 5 jours à l'aide d'ASMANEX® Twisthaler® a permis d'atténuer significativement les réactions immédiate et retardée consécutives à une épreuve de provocation effectuée avec un allergène inhalé et a également amoindri l'hyperréactivité déclenchée par l'allergène en réaction à la méthacholine. L'analyse des expectorations prélevées dans le cadre d'une épreuve de provocation réalisée à l'aide d'un allergène et de méthacholine a révélé que le traitement avec ASMANEX® Twisthaler® a aussi freiné l'augmentation des cellules inflammatoires (éosinophiles totaux et activés). On ignore quelle est la portée clinique de ces résultats.

Des études effectuées chez des patients asthmatiques ont révélé un bon rapport entre l'activité topique et l'activité générale d'ASMANEX® Twisthaler® en ce sens que ce médicament permet d'obtenir un taux d'efficacité élevé tout en entraînant une exposition générale minimale lorsqu'il est administré aux doses recommandées.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : L'administration par inhalation orale d'une dose de 1 000 mcg de furoate de mométasone tritié, sous forme de poudre pour inhalation, à six humains en santé a entraîné une faible exposition générale au médicament. Après l'administration par inhalation d'une dose unique de 400 mcg d'ASMANEX® Twisthaler® à 24 sujets en santé, les concentrations plasmatiques du médicament mesurées étaient près du seuil de détection de la méthode de dosage (50 pcg/mL), ou inférieures à celui-ci, chez la plupart des sujets. Toutefois, l'emploi d'une nouvelle méthode de dosage plus sensible ayant un seuil de détection 200 fois plus bas, soit de 0,25 pcg/mL, a permis d'observer, après l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® par inhalation, des concentrations plasmatiques quantifiables chez tous les sujets. Les valeurs estimées de la biodisponibilité absolue moyenne d'une dose de 400 mcg de furoate de mométasone administrée par inhalation au moyen d'ASMANEX® Twisthaler® étaient de 16 % chez les volontaires en santé, et de 10 % chez les sujets asthmatiques. Après l'administration d'une dose de 400 mcg deux fois par jour pendant 28 jours, les profils concentration-temps étaient perceptibles, quoique l'on ait aussi observé une grande variabilité interindividuelle à ce chapitre.

Distribution : Dans une étude utilisant une dose de 1 000 mcg de furoate de mométasone tritié administrée sous forme de poudre en inhalation à des humains, aucune accumulation appréciable du médicament n'a été retrouvée dans les globules rouges. À la suite de l'administration d'une dose intraveineuse de 400 mcg de furoate de mométasone, les concentrations plasmatiques ont décliné de façon biphasique; le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 152 litres. La liaison aux protéines constatée *in vitro* pour le furoate de mométasone a été rapportée comme étant de 98 % à 99 % (aux concentrations entre 5 et 500 ng/mL).

Métabolisme : Des études ont démontré que, chez toutes les espèces étudiées, le furoate de mométasone est surtout métabolisé par le foie où il subit une dégradation importante aboutissant à la formation de nombreux métabolites. Bien que tous les métabolites n'aient pas été entièrement caractérisés, les principales voies métaboliques observées au sein des diverses espèces ont semblé être l'hydroxylation en position 6β, l'hydrolyse de l'ester de furoate et la substitution du chlore C21 par un groupement hydroxyle. Des études *in vitro* ont confirmé le rôle de premier plan joué par le CYP 3A4 dans la biotransformation de ce composé (voir [Interactions médicament-médicament](#)).

Élimination : Après administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques ont décliné de façon biphasique; la demi-vie d'élimination était de 4,5 heures. Après l'administration par inhalation d'une dose de 1 000 mcg de furoate de mométasone tritié à des humains, la radioactivité émanant du médicament a surtout été éliminée dans les fèces (74 %) et, dans une moindre mesure, dans les urines (8 %). Il a été impossible de calculer la demi-vie d'élimination pour quelque sujet que ce soit dans cette étude en raison de l'insuffisance des points de données supérieurs au seuil de détection de la méthode de dosage.

Populations et états pathologiques particuliers

Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique, de l'âge ou du sexe sur les caractéristiques pharmacocinétiques du furoate de mométasone n'ont pas été étudiés adéquatement.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver dans un endroit sec, à une température ambiante située entre 15 °C et 30 °C. Utiliser dans les deux mois suivant l'ouverture du sachet protecteur en aluminium.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13. INFORMATION PHARMACEUTIQUE

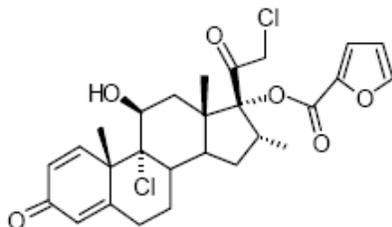
Substance pharmaceutique

Nom propre : Furoate de mométasone

Nom chimique : 9,21-dichloro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -méthylpregna-1,4 diène-3,20-dione 17-(2-furoate)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₃₀Cl₂O₆ – 521,44 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche; à 23 °C, pratiquement insoluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, l'éthanol et l'isopropanol; soluble dans l'acétone.

14. ESSAIS CLINIQUES

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

L'efficacité du traitement avec ASMANEX[®] Twisthaler[®] (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche) a été évaluée dans le cadre d'études cliniques contrôlées ayant réuni plus de 4 000 patients atteints d'asthme à des degrés de gravité divers.

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

Des études contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines et réalisées à double insu ont démontré que le traitement avec ASMANEX[®] Twisthaler[®] administré à des doses allant de 200 à 800 mcg par jour avait pour résultat d'améliorer la fonction respiratoire évaluée par des mesures du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe, d'améliorer la maîtrise des symptômes de l'asthme et de diminuer le besoin de recourir à des agonistes β 2-adrénergiques en inhalation. On a observé une amélioration de la fonction respiratoire dans les 24 heures suivant le début du traitement chez certains patients, bien que les effets de ce dernier ne se soient fait pleinement sentir qu'au bout d'une à deux semaines ou plus. Par ailleurs, l'amélioration de la fonction respiratoire s'est maintenue pendant toute la durée du traitement.

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'ASMANEX® Twisthaler® dans le traitement de l'asthme

	N° d'étude	Conception de l'étude Population de sujets	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen	Sexe Hommes/ Femmes
Patients qui ne recevaient pas de corticothérapie	C96-136	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Mode parallèle Contrôlée par placebo	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale.	72	33	34/38
		Adultes et adolescents recevant auparavant des bêta-agonistes à courte durée d'action en inhalation seulement	FM IPS 100 mcg/inhalation 1 f.p.j. (a.m.) Deux inhalations orales par jour	77	31	35/42
			FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (a.m.) Deux inhalations orales par jour	87	35	41/46
			Placebo	Total : 236		
			12 semaines à double insu suivies d'une période de 9 mois comparant la prise du médicament le matin et le soir			
Patients qui ne recevaient pas de corticothérapie	C98-475	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Contrôlée par placebo Mode parallèle	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale.	100	29,7	47/53
		Adultes et adolescents recevant auparavant des bêta-agonistes à courte durée d'action en inhalation seulement	FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.)	95	28,6	47/48
			Placebo	Total : 195		
			12 semaines			
Patients qui recevaient auparavant une corticothérapie par inhalation	C96-134	Répartition aléatoire Multicentrique Établissement de la gamme posologique Comparaison avec un placebo et le dipropionate de béclométhasone	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale.	76	38	35/41
		Adultes et adolescents recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation	FM IPS 100 mcg/inhalation 2 f.p.j.	70	36	28/42
			FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j.	74	37	27/47
			FM IPS 400 mcg/inhalation 2 f.p.j.	71	37	24/47
			DPB 168 mcg/inhalation 2 f.p.j.	74	37	29/45
			Placebo	Total : 365		
			12 semaines			
Patients qui recevaient auparavant une corticothérapie par inhalation	C96-196	Répartition aléatoire Multicentrique Mode parallèle Contrôlée par placebo	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale.	58	40	22/36
		Adultes et adolescents recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation	FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (a.m.)	54	38	20/34
			FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.)	58	36	28/30
			FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.)	58	42	26/32

	N° d'étude	Conception de l'étude Population de sujets	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen	Sexe Hommes/ Femmes
			FM IPS 400 mcg/inhalation 1 f.p.j. (a.m.) FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. Placebo 14 semaines (2 semaines au su + 12 semaines à double insu)	58 Total : 286	41	18/40
Patients qui recevaient auparavant une corticothérapie par inhalation	P01978	Répartition aléatoire Multicentrique Période placebo/diminution du CSI à simple insu, suivie d'une période de traitement menée à double insu Adultes et adolescents ayant reçu un diagnostic d'asthme persistant léger ou modéré et recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale. FM IPS 400 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.) FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. Placebo 12 semaines	92 89 87 Total : 268	37,1 40 38,2	37/55 27/62 30/57
	P01545	Répartition aléatoire Multicentrique Période placebo/diminution du CSI à simple insu, suivie d'une période de traitement menée à double insu Adultes et adolescents ayant reçu un diagnostic d'asthme persistant léger ou modéré et recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation	Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale. FM IPS 200 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.) FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. FM IPS 400 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.) [une inhalation orale] FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (p.m.) [deux inhalations orales] Placebo 12 semaines	78 81 80 78 83 Total : 400	39,9 36,8 36,6 40,3 35,9	31/47 33/48 27/53 33/45 37/46
Patients qui recevaient auparavant une corticothérapie administrée par voie orale	C96-137	Répartition aléatoire Multicentrique Contrôlée par placebo Adultes et adolescents recevant de la prednisone par voie orale	PÉRIODE À DOUBLE INSU Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale. 2 x FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. 2 x FM IPS 400 mcg/inhalation 2 f.p.j. Placebo 3 mois	46 43 43 Total : 132	49 53 55	22/24 16/27 24/19

N° d'étude	Conception de l'étude Population de sujets	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen	Sexe Hommes/ Femmes
		Tous les traitements à l'étude, y compris le placebo, ont été administrés par inhalation orale. PÉRIODE AU SU 4 x FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. 3 x FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. 2 x FM IPS 200 mcg/inhalation 2 f.p.j. 9 mois	128	53	59/69

FM IPS : furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche

DPB : dipropionate de béclométhasone

CSI : corticostéroïde en inhalation

1 f.p.j. : une fois par jour

1 f.p.j. a.m. : une fois par jour le matin

1 f.p.j. p.m. : une fois par jour le soir

2 f.p.j. : deux fois par jour

Enfants âgés de 4 à 11 ans

L'efficacité d'ASMANEX® Twisthaler® a été évaluée auprès de patients âgés de 4 à 11 ans atteints d'asthme dans le cadre de trois études cliniques de 12 semaines à double insu, contrôlées par placebo, avec répartition aléatoire et en mode parallèle. Ces études étaient menées auprès de 630 patients âgés de 4 à 11 ans et recevant ASMANEX® Twisthaler®. Les patients ont reçu ASMANEX® Twisthaler® à 100 mcg une fois par jour, le soir (n = 98), à 100 mcg une fois par jour, le matin (n = 181), à 100 mcg deux fois par jour (n = 179) ou à 200 mcg une fois par jour, le matin (n = 172).

Les résultats d'une étude clinique sont décrits ci-dessous. Les résultats des deux autres études cliniques appuient l'efficacité d'ASMANEX® Twisthaler® administré à 100 mcg une fois par jour chez des enfants atteints d'asthme.

Le tableau 6 expose les données démographiques et le protocole de cette étude.

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'ASMANEX® Twisthaler® dans le traitement de l'asthme

N° d'étude	Conception de l'étude Population de sujets Durée	Posologie	Nombre de sujets	Âge moyen	Sexe Hommes/ Femmes
P01431	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Contrôlée par placebo Mode parallèle Sujets âgés de 4 à 11 ans, inclusivement, atteints d'asthme depuis au moins 6 mois et recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation 12 semaines	FM IPS 100 mcg/inhalation 1 f.p.j. (p.m.)	98	9	57/41
		FM IPS 100 mcg/inhalation 2 f.p.j.	99	8,7	67/32
		Placebo	99	8,2	63/36
		Total : 296			

14.2 Résultats de l'étude

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

Patients ne suivant pas de corticothérapie

Au cours d'une étude à double insu d'une durée de 12 semaines ayant réuni 236 patients atteints d'asthme léger à modéré (VEMS moyen de départ = 2,6 L) chez lesquels l'emploi d'un bronchodilatateur seul ne permettait pas de maîtriser l'asthme convenablement, l'administration d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg une fois par jour ou de 200 mcg une fois par jour s'est soldée, à la fin de l'étude, par une augmentation significative du VEMS comparativement au placebo (respectivement de 14 % et de 15 % par rapport à 2,5 %).

Tableau 7 – VEMS (litres) – Variation par rapport à la valeur initiale par groupe de traitement au cours de la phase de 3 mois (Tous les sujets traités) [Étude n° C96-136]

	FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (a.m.)*			FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (a.m.)*			Placebo		
	N	Moyenne ^a	Variation moyenne en % ^a	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %
Au départ	72	2,60	---	76	2,57	---	86	2,61	---
Mesure finale ^b	72	0,35	14,8 %	76	0,35	14,2 %	86	0,06	2,5 %

Traitements vs placebo : valeur $p < 0,01$

* : Administrés sous forme de 2 inhalations de 100 mcg par activation/200 mcg par activation.

a : Les moyennes initiales, et les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales, sont exprimées en moyennes des moindres carrés (moyennes ajustées), obtenues à partir d'un modèle d'analyse de variance comprenant les effets du traitement et du centre.

Les pourcentages moyens de variation étaient les moyennes brutes.

b : Mesure finale = dernière visite pour chaque sujet.

Au cours d'une étude à double insu menée en mode parallèle et d'une durée de 12 semaines ayant réuni 195 patients qui recevaient auparavant un β -agoniste en inhalation à courte durée d'action, le VEMS au moment de l'évaluation avait augmenté de 6,0 % par rapport aux valeurs initiales dans le groupe placebo, comparativement à 16,8 % dans le groupe ayant reçu le traitement au moyen d'ASMANEX® Twisthaler®. De manière générale, les données démontrent que l'administration d'une dose unique quotidienne d'ASMANEX® Twisthaler® à raison de 200 mcg (administrés le soir) est un traitement initial efficace chez les sujets atteints d'asthme léger ou modéré.

Tableau 8 – VEMS (litres) – Variation par rapport à la valeur initiale par groupe de traitement (Tous les sujets traités) [Étude n° C98-475]

	FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (p.m.)			Placebo		
	N	Moyenne ^a	Variation moyenne en % ^a	N	Moyenne	Variation moyenne en %
Au départ	100	2,55		95	2,64	
Mesure finale ^b	100	0,43	16,8 %	95	0,16	6,0 %

Traitements vs placebo : valeur $p < 0,01$

a : Pourcentages moyens de variation exprimés en moyennes brutes. Les autres moyennes du tableau sont exprimées en moyennes des moindres carrés, obtenues à partir d'un modèle d'analyse de variance comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Mesure finale = dernières données disponibles pour chaque sujet.

Patients recevant auparavant des corticostéroïdes en inhalation comme traitement d'entretien

Dans une étude à double insu d'une durée de 12 semaines ayant porté sur 365 patients atteints d'asthme léger à modéré (VEMS moyen de départ = 2,6 L pendant le traitement avec des corticostéroïdes en inhalation), on a constaté à la fin de l'étude que le VEMS avait augmenté de façon significative (de 5 % à 7 %) chez les patients chez lesquels on avait remplacé les corticostéroïdes administrés par inhalation par ASMANEX® Twisthaler® administré à raison de 200 à 800 mcg par jour, alors que ce paramètre avait diminué de 7 % chez ceux qui recevaient désormais un placebo.

Tableau 9 – VEMS (litres) – Variation par rapport à la valeur initiale par groupe de traitement (Tous les sujets traités) [Étude n° C96-134]

	FM IPS 100 mcg 2 f.p.j.			FM IPS 200 mcg 2 f.p.j.			FM IPS 400 mcg 2 f.p.j.			Placebo		
	N	Moyenne ^a	Variation moyenne en % ^a	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %
Au départ	76	2,61		70	2,67		73	2,49		74	2,48	
Mesure finale ^b	76	0,14	4,8 %	70	0,18	7,1 %	73	0,15	6,2 %	74	-0,16	-6,6 %

Traitements vs placebo : valeur $p < 0,01$

a : Pourcentages moyens de variation exprimés en moyennes brutes. Les autres moyennes du tableau sont exprimées en moyennes des moindres carrés, obtenues à partir d'un modèle d'analyse de variance comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Mesure finale = dernière visite pour chaque sujet.

Une autre étude a réuni 286 patients traités avec des corticostéroïdes en inhalation et dont l'état avait été stabilisé au moyen de furoate de mométasone à raison de 200 mcg deux fois par jour (VEMS moyen de départ = 2,6 L). On est parvenu à maintenir le VEMS à la valeur de départ pendant les 12 semaines qu'a duré l'étude chez les patients qui avaient été assignés aux groupes de traitement recevant ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg une fois par jour ou de 200 mcg deux fois par jour, alors que ce paramètre a diminué de 10 % chez ceux qui recevaient le placebo. De plus, certains patients ont réussi à maintenir leur VEMS avec une dose réduite à 200 mcg une fois par jour, surtout lorsqu'elle était administrée le soir.

Tableau 10 – VEMS (litres) – Variation (%) par rapport à la valeur initiale par groupe de traitement (Tous les sujets traités) [Étude n° C96-196]

	FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (a.m.)			FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (p.m.)			FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (a.m.)			FM IPS 200 mcg 2 f.p.j.			Placebo		
	N	Moyenne ^a	Variation moyenne en % ^a	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %
Au départ	58	2,57		54	2,49		58	2,64		58	2,75		58	2,68	
Mesure finale ^b	58	-0,22	-8,4 %	54	0,03	1,5 %	58	-0,01	-1,4 %	58	-0,03	-0,6 %	58	-0,30	-9,8 %

Traitements vs placebo : valeur $p < 0,01$

a : Pourcentages moyens de variation exprimés en moyennes brutes. Les autres moyennes du tableau sont exprimées en moyennes des moindres carrés, obtenues à partir d'un modèle d'analyse de la variance comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Mesure finale = dernière visite pour chaque sujet.

Dans une étude de 12 semaines, constituée d'une période préliminaire à simple insu avec placebo/diminution de la dose du CSI suivie d'une période à double insu avec traitement et ayant réuni 268 sujets atteints d'asthme léger ou modéré, le VEMS mesuré à la fin de l'étude avait subi une augmentation (par rapport aux valeurs initiales) [paramètre d'efficacité principal] significative sur le plan statistique dans les groupes ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg, une fois par jour (le soir) [21,8 %], et ASMANEX® Twisthaler® à raison de 200 mcg, deux fois par jour (24,6 %), comparativement au groupe ayant reçu le placebo (3,7 %). Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre le groupe traité au moyen d'ASMANEX® Twisthaler® à 400 mcg une fois par jour (le soir) et celui ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® à 200 mcg deux fois par jour en ce qui a trait au paramètre d'efficacité principal; cela donne à penser que, chez les patients atteints d'asthme léger ou modéré, la posologie quotidienne administrée le soir est aussi efficace que la posologie biquotidienne.

**Tableau 11 – VEMS (litres) – Variation par rapport à la valeur initiale (Tous les sujets répartis au hasard)
[Étude n° P01978]**

	FM IPS 200 mcg 2 f.p.j.			FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (p.m.)			Placebo		
	N	Moyenne des MC ^a	Variation moyenne en % ^b	N	Moyenne des MC	Variation moyenne en %	N	Moyenne des MC	Variation moyenne en %
Au départ	88	2,15		91	2,25		87	2,11	
Mesure finale ^c	88	0,51	24,6 %	91	0,47	21,8 %	87	0,08	3,7 %

Traitements vs placebo : valeur p < 0,001

a : Les moyennes des moindres carrés et les écarts-types cumulés ont été obtenus à partir d'un modèle d'analyse de la variance à deux facteurs comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Pourcentages moyens de variation exprimés en moyennes brutes.

c : Mesure finale = dernière visite pour chaque sujet.

Dans une autre étude à double insu de 12 semaines, comprenant une période préliminaire à simple insu avec placebo/diminution de la dose du CSI, menée auprès de 400 sujets atteints d'asthme persistant léger ou modéré qui recevaient auparavant des corticostéroïdes administrés par inhalation, on a noté une augmentation significative sur le plan statistique (comparativement au placebo) du VEMS mesuré à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales dans les groupes ayant reçu ASMANEX® Twisthaler® à raison de 200 mcg, une fois par jour (le soir), ou de 400 mcg, administrés une fois par jour (le soir) ou deux fois par jour (200 mcg par dose). L'augmentation significative sur le plan statistique (comparativement au placebo) du VEMS par rapport aux valeurs initiales a été observée dès la première semaine de traitement et s'est maintenue pendant toute la période de traitement. Ces données laissent croire qu'ASMANEX® Twisthaler® à 200 mcg une fois par jour ou à 400 mcg une fois par jour (le soir) est aussi efficace que le traitement au moyen d'une dose à 200 mcg administrée deux fois par jour. Au sein de la population à l'étude, les changements relatifs aux paramètres secondaires étaient plus constants avec la posologie à 400 mcg par jour qu'avec celle de 200 mcg par jour.

**Tableau 12 – VEMS (litres) – Variation par rapport à la valeur initiale (Tous les sujets répartis au hasard)
[Étude n° P01545]**

	FM IPS 200 mcg 1 f.p.j. (p.m.)			FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (p.m.)			FM IPS 400 mcg 1 f.p.j. (p.m.) [2 inhalations]			FM IPS 200 mcg 2 f.p.j.			Placebo		
	N	Moyenne ^a	Variation moyenne en % ^b	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %	N	Moyenne	Variation moyenne en %
Au départ	78	2,18		80	2,28		78	2,24		80	2,26		83	2,19	
Mesure finale ^c	78	0,41	19,2 %	80	0,41	19,2 %	78	0,49	21,7 %	80	0,51	23,7 %	83	0,16	7,8 %

Traitements vs placebo : valeur p < 0,001

a : Les moyennes des moindres carrés et les écarts-types cumulés ont été obtenus à partir d'un modèle d'analyse de la variance à deux facteurs comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Pourcentages moyens de variation exprimés en moyennes brutes.

c : Mesure finale = dernière visite pour chaque sujet.

Patients recevant auparavant des corticostéroïdes administrés par voie orale

Pendant une étude d'une durée de 12 semaines réalisée à double insu auprès de 132 patients qui avaient besoin de doses élevées de corticostéroïdes administrés par inhalation et de prednisone administrée par voie orale (dose quotidienne moyenne au début de l'étude : 12 mg; VEMS de départ : 1,8 L), les patients qui ont reçu ASMANEX® Twisthaler® à raison de 400 mcg deux fois par jour ont pu réduire considérablement leur dose de prednisone administrée par voie orale comparativement à ceux qui recevaient le placebo (réduction de la prednisone administrée par voie orale de 46 % comparativement à une augmentation de 164 % dans le

groupe placebo), tout en obtenant simultanément une augmentation significative de leur fonction respiratoire (augmentation du VEMS de 14 % comparativement à une réduction de 12 % dans le groupe placebo).

Tableau 13 – Variation (%) de la dose de prednisone (mg par jour) par rapport à la valeur initiale par groupe de traitement (Tous les sujets traités; phase de 3 mois) [Étude n° C96-137]

	FM IPS 400 mcg 2 f.p.j.			Placebo		
	N	Variation moyenne en % ^a	Moyenne ^a	N	Variation moyenne en %	Moyenne ^a
Au départ	45		11,93	43		11,56
Mesure finale ^b	45	-46,0 %	-6,33	43	164,4 %	11,81

Traitements vs placebo : valeur p < 0,01

a : Toutes les moyennes du tableau sont exprimées en moyennes des moindres carrés, obtenues à partir d'un modèle d'analyse de la variance comprenant les effets du traitement et du centre.

b : Mesure finale = dernière dose de prednisone pour chaque sujet.

Enfants âgés de 4 à 11 ans

Cette étude contrôlée par placebo de 12 semaines a été menée auprès de 296 patients âgés de 4 à 11 ans atteints d'asthme depuis au moins 6 mois (VEMS moyen en % de la valeur prédite au début de l'étude de 77,3 à 79,7 %) afin d'évaluer l'efficacité d'ASMANEX[®] Twisthaler[®] administré à 100 mcg une fois par jour, le soir, pour le traitement de l'asthme. Les patients ont été traités par ASMANEX[®] Twisthaler[®], à raison de 100 mcg une fois par jour, le soir (n = 98) ou de 100 mcg deux fois par jour (n = 99), ou par un placebo (n = 99) pendant 12 semaines. Le paramètre d'évaluation principal était la variation moyenne du VEMS avant l'administration de la dose du matin en pourcentage de la valeur prédite entre le début et la fin de l'étude. Dans le cas du paramètre d'évaluation principal, la variation moyenne par rapport au début de l'étude dans le groupe recevant ASMANEX[®] Twisthaler[®] à 100 mcg une fois par jour, le soir (4,73) était statistiquement significative par rapport à celle qui était observée avec l'administration du placebo (-1,77). Le tableau 14 résume les résultats relatifs à la variation du VEMS en % de la valeur prédite entre le début et la fin de l'étude.

Dans le cadre de cette étude, les résultats obtenus en matière de paramètres d'évaluation secondaires du débit expiratoire de pointe le matin et le soir, d'évaluation de la qualité de vie, de pourcentage de patients dont l'état s'est amélioré et d'utilisation de médicaments de secours appuyaient l'efficacité d'ASMANEX[®] Twisthaler[®].

Tableau 14 – VEMS en % de la valeur prédite (litres) – Variation par rapport au début de l'étude par groupe de traitement (tous les sujets répartis aléatoirement) [Étude n° P01431]

	FM IPS 100 mcg 1 f.p.j. (p.m.)		Placebo	
	N	Moyenne des moindres carrés ^a	N	Moyenne des moindres carrés ^a
Au départ	98	79,21	99	77,31
Mesure finale ^b	98	4,73	99	-1,77

Traitements vs placebo : valeur p < 0,002

a : Les moyennes des moindres carrés et les écarts-types cumulés ont été obtenus à partir d'un modèle d'analyse de la variance à deux facteurs comprenant les effets du traitement et du centre.

b : La mesure finale est la dernière visite non manquée par sujet donné.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Dans une série d'études conçues pour maximiser l'exposition au furoate de mométasone, on n'a relevé aucun fait exceptionnel ou particulier sur le plan toxicologique quelle qu'ait été la voie d'administration ou la forme posologique utilisée. Dans les études toxicologiques à dose unique ou à doses multiples et dans les études ayant porté sur la toxicité pour la reproduction, tous les résultats obtenus étaient caractéristiques des glucocorticoïdes et obéissaient aux liens bien établis qui existent entre la dose administrée et la réponse obtenue de même qu'entre la dose administrée et la durée de l'effet pharmacologique des glucocorticoïdes. La parturition difficile et prolongée qui a été observée dans le premier et le troisième segment des études sur la reproduction est peut-être liée à l'effet progestatif du furoate de mométasone. On a noté des effets propres aux glucocorticoïdes, soit la diminution du gain pondéral chez les mères, du poids des fœtus et de la viabilité de la progéniture, de même que la survenue de malformations caractéristiques et d'anomalies squelettiques (retard de l'ossification).

Le furoate de mométasone est dépourvu d'activité androgénique, antiandrogénique, œstrogénique ou antiœstrogénique mais, comme d'autres glucocorticostéroïdes, il a démontré une certaine activité anti-utérotrrophique et a retardé l'ouverture vaginale chez les modèles animaux lorsqu'il a été administré par voie orale à des doses élevées (56 mg/kg/jour et 280 mg/kg/jour).

La fréquence et la gravité des effets pharmacologiques étaient clairement liées à l'importance de l'exposition générale, peu importe la voie d'administration et la forme posologique utilisées. Bien que les résultats obtenus dans le cadre des études ayant porté sur la voie intranasale aient également été observés au cours des études effectuées sur l'utilisation du furoate de mométasone par d'autres voies d'administration et sous d'autres formes posologiques (y compris la poudre renfermant du lactose), la fréquence et la gravité des changements étaient plus importantes dans les études réalisées avec la forme administrée par inhalation en raison de la plus grande exposition générale au médicament qu'elle entraîne.

D'après les résultats de nombreuses études sur le pouvoir mutagène et de deux études sur le pouvoir cancérogène, l'une effectuée chez la souris et l'autre chez le rat, le furoate de mométasone ne devrait pas présenter de risque d'ordre génétique ni augmenter le risque de cancer chez les patients exposés à ce médicament dans des conditions cliniques. Au cours des études sur le pouvoir cancérogène effectuées chez la souris ou le rat, notamment, on n'a constaté aucun lien statistiquement significatif entre la dose et la réponse, et ce, pour tous les types de tumeur. Pendant l'étude portant sur la souris, l'augmentation apparente des tumeurs mésoenchymateuses de la vessie et des vésicules séminales n'a pas été considérée pertinente pour l'évaluation du risque chez l'être humain parce que cette observation ne s'applique qu'à cette espèce animale et qu'à cette souche de souris, et qu'on ne peut établir de corrélation avec l'humain. L'augmentation apparente de la fréquence d'hyperplasie des cellules pancréatiques dans les groupes de rats mâles ayant reçu les doses moyenne ou élevée (soit 1,0 et 2,0 mcg/L respectivement) et de néoplasies des cellules des îlots de Langerhans dans le groupe de rats mâles ayant été traités avec la dose élevée était attribuée aux effets métaboliques reconnus des glucocorticoïdes administrés de façon prolongée (augmentation de la glycémie ou de l'insulinorésistance, ou des deux). L'augmentation de la fréquence des néoplasies des cellules des îlots de Langerhans, qui est aussi induite par d'autres stéroïdes, témoigne de l'existence d'un mécanisme non génotoxique chez une espèce présentant une sensibilité endocrinienne qui lui est bien particulière.

Toxicité aiguë

Deux études sur la toxicité aiguë du furoate de mométasone administré par inhalation ont été effectuées chez la souris (à cette fin, on a exposé pendant 4 heures tout le corps de la souris à la poudre de furoate de mométasone micronisée et à l'état pur). Au cours de la première étude, on a estimé les doses moyennes d'exposition à 582 mg/kg (chez la souris) et à 394 mg/kg (chez le rat), en présumant que le dépôt de la substance se chiffrait à 100 %. On n'a observé aucun signe clinique chez l'une ou l'autre espèce au cours des 36 jours d'observation qui ont suivi l'exposition au médicament. Toutefois, on a remarqué une perte de poids par rapport aux valeurs préthérapeutiques chez les deux espèces. Dans la deuxième étude, le corps des rats a été entièrement exposé à 0,68 mg/L de poudre de furoate de mométasone micronisée pendant 4 heures, et ceux-ci ont ensuite été mis en observation pendant 3 semaines. On a noté une perte de poids pendant cette période d'observation. Les principales manifestations cliniques qui ont été observées sont les suivantes : râles, taches ano-génitales, selles molles et émaciation. À l'autopsie, on a noté chez plusieurs rats une décoloration des poumons, une rate de petite taille et une coloration brune de la peau.

Toxicité de doses multiples

Des études de deux semaines, d'un mois, de trois mois, de six mois et d'une année (seulement chez le chien) ont été menées chez le rat et le chien avec le furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche renfermant du lactose comme excipient. Aucun effet inattendu (non lié à l'effet glucocorticoïde) n'a été observé à quelque dose que ce soit dans les études. La poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:19) a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée, par inhalation nasale seulement, à des rats une heure par jour pendant deux semaines, les concentrations d'exposition visées ayant été de 0,13, de 0,50 ou de 2,0 mcg/L. D'après la modification du poids des organes et les résultats des analyses histopathologiques, les organes cibles du furoate de mométasone administré par inhalation (préparation contenant du lactose) étaient la trachée (leucocytes), la rate, le thymus et la moelle osseuse, tant chez les mâles que chez les femelles, ainsi que les glandes mammaires chez la femelle. L'activité glucocorticoïde de ce médicament s'est manifestée chez les mâles et les femelles par une déplétion lymphoïde accompagnée d'une lympholyse du thymus. Les modifications analogues à celles provoquées par la progestérone étaient un développement lobuloalvéolaire plus marqué et des sécrétions des glandes mammaires chez les femelles ayant reçu la dose élevée.

La poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:5,8 ou 1:19) a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée, par inhalation nasale seulement, à des rats mâles et femelles une heure par jour pendant un mois, les concentrations d'exposition visées ayant été de 0,13, de 0,50 ou de 2,0 mcg/L. D'après la modification du poids des organes et les résultats des analyses histopathologiques, les organes cibles du furoate de mométasone administré par inhalation étaient les ganglions lymphatiques, le thymus, la trachée (leucocytes) et, chez les femelles, la moelle osseuse, les glandes mammaires et l'appareil reproducteur. L'activité glucocorticoïde de ce médicament s'est manifestée chez les mâles et chez les femelles par une déplétion lymphoïde accompagnée d'une lympholyse du thymus. Les modifications analogues à celles provoquées par la progestérone étaient un développement lobuloalvéolaire plus marqué et des sécrétions des glandes mammaires chez les femelles.

La poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:19) a aussi été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée, par inhalation nasale seulement, à des rats une heure par jour durant trois mois, les concentrations d'exposition ayant été de 0,13, de 0,50 ou de 2,0 mcg/L. D'après la modification du poids des organes et les résultats des analyses histopathologiques, les organes cibles du furoate de mométasone administré par inhalation

étaient la trachée (leucocytes), le thymus, les ganglions lymphatiques et les glandes mammaires chez la femelle. L'activité glucocorticoïde de ce médicament s'est manifestée par une déplétion lymphoïde accompagnée d'une lympholyse du thymus et par une déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Les modifications analogues à celles provoquées par la progestérone étaient les mêmes que celles observées dans l'étude d'un mois. Les modifications thymiques, lymphoïdes et de nature progestative se sont résorbées après une période de récupération de 4 semaines.

La poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:5,8) a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée, par inhalation nasale seulement, à des rats mâles et femelles une heure par jour pendant six mois, les concentrations d'exposition ayant été de 0,13, de 0,50 ou de 2,0 mcg/L. D'après la modification du poids des organes et les résultats des analyses histopathologiques, les tissus cibles du furoate de mométasone administré par inhalation étaient les tissus lymphoïdes, le thymus, l'épithélium de la trachée (leucocytes), les follicules pileux, et chez les femelles, les glandes mammaires et l'appareil reproducteur. L'activité glucocorticoïde de ce médicament s'est manifestée par une déplétion lymphoïde du thymus chez les mâles et les femelles exposés aux doses de 0,50 mcg/L et de 2,0 mcg/L, respectivement. Les modifications de nature progestative étaient similaires à celles observées au cours des études mentionnées précédemment.

L'administration pendant 30 minutes par jour de poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:19), par inhalation orale seulement, à des chiens Beagle à raison de 1, de 4 et de 16 mcg/L durant 14 jours, a été bien tolérée. On a observé des modifications du poids des organes et des résultats des analyses histopathologiques au niveau du thymus, de la rate, du tissu lymphoïde lié à l'intestin et des ganglions lymphatiques périphériques. Aucune dose dépourvue d'activité glucocorticoïde n'a été trouvée. On a noté que la dose de furoate de mométasone sans effet progestatif était de 16 mcg/L ou plus.

L'administration pendant 30 minutes par jour de poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose, par inhalation orale en aérosol seulement, à des chiens Beagle à raison de 0,1, de 0,5, de 4,0 (1:5,8) et de 4,0 (1:19) mcg/L durant 28 jours a aussi été bien tolérée. On a observé une atrophie surrénalienne à la dose élevée (4,0 mcg/L), accompagnée d'une diminution du poids absolu et relatif, ainsi que d'une vacuolisation de la zone fasciculée de la corticosurrénale chez les femelles exposées à la dose de 0,5 mcg/L et chez les mâles et les femelles des groupes ayant reçu la dose élevée (4,0 mcg/L). On a constaté une augmentation minimale du tissu adipeux de la moelle osseuse chez les mâles et les femelles ayant reçu 4,0 mcg/L. On a déterminé au cours de cette étude que la dose dépourvue d'activité glucocorticoïde se chiffrait à 0,1 mcg/L (1:5,8) et que celle exempte d'activité progestative s'élevait à 4,0 mcg/L.

L'administration pendant 30 minutes par jour de poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:19), par inhalation orale seulement, à des chiens Beagle à raison de 0,1, de 0,5 et de 4,0 mcg/L durant 13 semaines a été bien tolérée. Aucun effet inattendu n'a été observé à quelque dose que ce soit. Les organes cibles de cette préparation de furoate de mométasone et de lactose en inhalation étaient les glandes surrénales, le thymus, le tissu lymphoïde lié à l'intestin et divers ganglions lymphatiques. On a déterminé au cours de cette étude que la dose dépourvue d'activité glucocorticoïde se chiffrait à 0,1 mcg/L et que celle exempte d'activité progestative s'élevait à plus de 4,0 mcg/L.

Durant 6 mois, on a administré à des chiens Beagle des agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:5,8), par inhalation orale seulement et à raison de 0,1, de 0,5 et de 4,0 mcg/L pendant 30 minutes par jour. Les organes cibles étaient les glandes surrénales, le foie et les ganglions lymphatiques. On a déterminé que la dose dépourvue d'activité glucocorticoïde se chiffrait à 0,1 mcg/L à la lumière des effets minimes exercés par la dose de 0,5 mcg/L sur la cholestérolémie, et que celle exempte d'activité progestative s'élevait à 4,0 mcg/L ou plus.

L'administration pendant 30 minutes par jour de poudre composée d'agrégats de furoate de mométasone et de lactose (1:5,8), par voie orale seulement, à des chiens Beagle à raison de 0,1, de 0,5 et de 4,0 mcg/L durant 12 mois a été bien tolérée. Les organes cibles étaient les glandes surrénales chez les deux sexes et les organes reproducteurs chez les femelles d'après les modifications d'ordre histopathologique. La dose de 0,5 mcg/L était dépourvue d'effet. On a également établi que la dose exempte d'activité progestative était supérieure à 4,0 mcg/L. Aucune des observations faites au cours de cette étude ne concernait le lactose.

Mutagenèse

Le furoate de mométasone s'est révélé non mutagène à la suite de l'épreuve effectuée sur des cellules de lymphome de souris et du test de mutation génique réalisé avec des souches de *Salmonella* et des microsomes de mammifères. Les résultats des épreuves suivantes effectuées avec le furoate de mométasone ont été négatifs : le test du micronoyau effectué sur les érythrocytes de la moelle osseuse de la souris, la détermination du pouvoir clastogène sur moelle osseuse du rat, le test de réparation non programmée de l'ADN sur cultures d'hépatocytes du rat, la détermination du pouvoir clastogène effectuée à l'aide de cellules germinales mitotiques de la souris mâle, et la recherche d'aberrations chromosomiques sur cellules pulmonaires de hamster chinois. À des doses cytotoxiques dans des cultures de cellules ovariennes de hamster chinois, le furoate de mométasone a entraîné une augmentation proportionnelle à la dose des aberrations chromosomiques simples lorsqu'il a été exposé de façon continue (7,5 heures) en phase d'inactivation, mais pas lorsqu'il était en présence de la fraction S9 du foie du rat. Ce résultat n'a pas été considéré comme significatif pour l'évaluation du risque associé à l'utilisation du furoate de mométasone, puisque la phase S9 de l'évaluation des aberrations chromosomiques et les résultats de toutes les épreuves *in vivo* étaient négatifs.

Carcinogénèse

Le pouvoir cancérigène du furoate de mométasone administré par inhalation (aérosol avec un chlorofluorocarbure comme propulseur et un surfactant) à des concentrations allant de 0,25 à 2,0 mcg/L a été étudié dans le cadre d'études de 24 mois réalisées chez la souris et le rat. On y a observé des effets normalement associés aux glucocorticoïdes, y compris plusieurs lésions non néoplasiques. On n'a établi aucun lien significatif sur le plan statistique entre la dose et la réponse pour aucune des tumeurs étudiées. L'augmentation apparente des tumeurs mésoenchymateuses de la vessie et des vésicules séminales observée chez la souris n'a pas été considérée comme pertinente pour l'évaluation du risque cancérigène chez l'humain parce que cette observation ne s'applique qu'à cette espèce animale et qu'à cette souche de souris, et qu'on ne peut établir de corrélation avec l'humain. L'augmentation de la fréquence d'hyperplasie des cellules des îlots de Langerhans dans les groupes de rats mâles ayant reçu les doses de 1,0 mcg/L et de 2,0 mcg/L est attribuée aux effets métaboliques reconnus des glucocorticoïdes administrés de façon prolongée (augmentation de la glycémie et de l'insulinorésistance ou des deux). L'augmentation de la fréquence des néoplasies des cellules des îlots de Langerhans, qui est aussi induite par d'autres corticostéroïdes, témoigne de l'existence d'un mécanisme non génotoxique chez une espèce présentant une sensibilité endocrinienne qui lui est bien particulière.

Toxicologie pour la reproduction et tératogénèse

Dans les segments 1 et 3 des études réalisées sur le furoate de mométasone administré par voie sous-cutanée, le médicament a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 7,5 mcg/kg (soit 2,6 fois la dose administrée aux humains par inhalation).

À la dose de 15 mcg/kg, on a noté une prolongation de la gestation et une parturition difficile, ainsi qu'une diminution du gain pondéral de la mère, accompagnées d'une baisse du gain pondéral et d'une réduction de la viabilité de la progéniture.

Toutefois, on n'a constaté aucun effet sur la fertilité. Comme c'est le cas avec d'autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone s'est révélé tératogène chez les rongeurs et le lapin. Des études de tératologie ont été menées chez le rat, la souris et le lapin auxquels on a administré le médicament par les voies orale, topique (cutanée) et/ou sous-cutanée. On a observé une hernie ombilicale chez des rats ayant reçu des doses supérieures à 600 mcg/kg par voie cutanée, une fente palatine chez des souris ayant reçu 180 mcg/kg par voie sous-cutanée et une agénésie de la vésicule biliaire, une hernie ombilicale et un fléchissement des pattes avant chez des lapins ayant reçu des doses supérieures à 150 mcg/kg par voie cutanée. Au cours de ces études de tératogénicité, on a également relevé des réductions du gain pondéral maternel, des effets sur la croissance fœtale (poids fœtal plus faible que la normale avec ou sans retard de l'ossification) chez le rat, le lapin et la souris et une diminution de la survie de la progéniture chez la souris.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

▣ **ASMANEX® Twisthaler®**

Furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche

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

Pourquoi ASMANEX® Twisthaler® est-il utilisé?

ASMANEX® Twisthaler® est un médicament pour inhalation à base de corticostéroïde utilisé pour le traitement à long terme de l'asthme chez les personnes âgées de 4 ans et plus.

- ASMANEX® Twisthaler® aide à prévenir et à maîtriser les symptômes de l'asthme.
- ASMANEX® Twisthaler® ne traite pas les symptômes soudains d'une crise d'asthme, comme la respiration sifflante, la toux, l'essoufflement et les douleurs ou les serremments à la poitrine. Ayez toujours avec vous un inhalateur de secours (bronchodilatateur à action rapide) pour traiter les symptômes soudains.

Comment ASMANEX® Twisthaler® agit-il?

ASMANEX® Twisthaler® contient du furoate de mométasone, un corticostéroïde en inhalation (CSI). Ce médicament réduit l'inflammation dans les voies aériennes des poumons, ce qui peut atténuer les problèmes de respiration.

L'utilisation régulière d'ASMANEX® Twisthaler® ne guérira pas votre asthme, mais vous aidera à prévenir et à maîtriser les symptômes de l'asthme.

Quels sont les ingrédients dans ASMANEX® Twisthaler®?

Ingrédients médicinaux : furoate de mométasone.

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre (renfermant des protéines du lait à l'état de traces).

ASMANEX® Twisthaler® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre sèche pour inhalation orale

ASMANEX® Twisthaler® 100 mcg/inhalation dosée

ASMANEX® Twisthaler® 200 mcg/inhalation dosée

ASMANEX® Twisthaler® 400 mcg/inhalation dosée

Chaque inhalateur est emballé dans un sachet protecteur en aluminium et fourni avec le feuillet *Renseignements sur le médicament pour le patient*.

Ne prenez pas ASMANEX® Twisthaler® :

- Si vous présentez une allergie au furoate de mométasone, aux protéines du lait, au lactose ou à tout autre composant non médicamenteux de ce produit.
- Si vous avez soudainement de la difficulté à respirer. ASMANEX® Twisthaler® n'est pas un inhalateur de secours et il ne doit pas être utilisé en vue de soulager rapidement une crise d'asthme.
- Si vous présentez une infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire non traitée.
- Si vous présentez une tuberculose pulmonaire.
- Si vous présentez un herpès oculaire.

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

- s'il vous est déjà arrivé de devoir interrompre la prise de tout autre médicament contre l'asthme en raison d'une allergie ou d'autres problèmes;
- si vous prenez ou avez déjà pris d'autres corticostéroïdes (p. ex. prednisone, dexaméthasone) par voie orale, par injection ou en inhalation;
- si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire ou si vous avez un problème avec votre système immunitaire;
- si vous avez ou avez eu la tuberculose (TB);
- si vous présentez une infection fongique (muguet) dans la bouche ou dans la gorge (taches blanches dans la bouche ou mal de gorge);
- si vous présentez un glaucome ou un risque de glaucome;
- si vous présentez un trouble de la glande thyroïde ou des glandes surrénales;
- si vous êtes atteint d'une maladie du sang rare appelée hypoprothrombinémie et que vous prenez de l'acide acétylsalicylique;
- si vous souffrez d'une maladie du foie;
- si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

- Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous :
 - prenez ASMANEX® Twisthaler® et que vous faites une crise d'asthme (p. ex. si vous avez une respiration sifflante) qui ne s'est pas améliorée après avoir pris un inhalateur de secours.
 - avez besoin de prendre aussi des corticostéroïdes sous forme de pilules ou de sirop pendant une crise d'asthme grave.
 - croyez faire une réaction allergique à ASMANEX® Twisthaler® (respiration sifflante ou difficulté à respirer survenant peu de temps après avoir pris le médicament).
- N'interrompez pas brusquement votre traitement avec ASMANEX® Twisthaler® avant d'en avoir discuté avec votre médecin. Vous devez réduire graduellement la dose de médicament avant d'interrompre complètement le traitement.
- ASMANEX® Twisthaler® peut modifier les résultats des tests sanguins. Votre professionnel de la santé pourrait vouloir faire des analyses :
 - de votre sang (p. ex. augmentation des enzymes hépatiques ou diminution des plaquettes);
 - du fonctionnement de certaines glandes.

- ASMANEX[®] Twisthaler[®] et d'autres corticostéroïdes peuvent affaiblir le système immunitaire. Évitez d'entrer en contact avec des personnes souffrant de la varicelle ou de la rougeole, et dites-le à votre professionnel de la santé si cela vous arrivait.
- Tous les médicaments semblables à la cortisone, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps, peuvent possiblement nuire à la croissance normale des enfants et des adolescents. Votre professionnel de la santé mesurera souvent la taille de votre enfant ou adolescent s'il est traité pendant longtemps avec ASMANEX[®] Twisthaler[®].
- L'utilisation à long terme de médicaments comme ASMANEX[®] Twisthaler[®] peut vous exposer à un risque :
 - de vous casser un os (fracture osseuse);
 - de développer l'ostéoporose (ce qui augmente le risque de fracture osseuse).
 Prenez grand soin d'éviter les blessures et particulièrement les chutes.
- Les médicaments comme ASMANEX[®] Twisthaler[®] peuvent causer des maladies des yeux :
 - Cataracte : assombrissement de la cornée (lentille de l'œil), vision brouillée, douleur à l'œil.
 - Glaucome : augmentation de la pression dans l'œil, douleur à l'œil. S'il n'est pas traité, le glaucome peut mener à une perte de vision permanente.
 Pour cette raison, vous devriez subir des examens oculaires à intervalles réguliers.
- Passage des corticostéroïdes oraux à ASMANEX[®] Twisthaler[®] :
 - Votre professionnel de la santé vous guidera tout au long du processus lorsque vous passerez des corticostéroïdes oraux à ASMANEX[®] Twisthaler[®]. Il faut ce soit fait lentement avec une supervision médicale pour vous aider à éviter les effets secondaires.
 - Vous devrez peut-être encore prendre des corticostéroïdes par voie orale pendant une crise d'asthme grave, en présence d'une maladie ou en périodes de stress.
 - Ayez sur vous des corticostéroïdes oraux et une carte indiquant que vous pourriez devoir prendre des corticostéroïdes oraux pendant une période de stress ou une grave crise d'asthme.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ASMANEX[®] Twisthaler[®] :

- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (kétoconazole, itraconazole);
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (clarithromycine);
- médicaments utilisés dans les traitements contre le VIH/sida (atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, produits à base de cobicistat).

Comment prendre ASMANEX[®] Twisthaler[®] :

- Votre professionnel de la santé déterminera :
 - la meilleure dose de médicament pour vous et à quelle fréquence vous devez prendre votre médicament.
 - la dose la plus faible que vous pouvez prendre pour maîtriser votre asthme. Cela veut dire que votre dose pourrait être ajustée à la hausse ou à la baisse en fonction de votre réponse au traitement.

- Prenez ASMANEX® Twisthaler® à la même heure chaque jour, même si vous n'avez pas de symptômes. Si vous prenez ASMANEX® Twisthaler® une fois par jour, vous obtiendrez une meilleure maîtrise de l'asthme en le prenant le soir.
- Vous pourriez obtenir un soulagement dans les 24 heures.
- Vous pourriez ne pas ressentir tous les bienfaits avant une ou deux semaines ou même plus longtemps après avoir commencé à prendre ASMANEX® Twisthaler®. Si vos symptômes ne s'améliorent pas pendant cette période ou que votre état s'aggrave, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- N'utilisez pas votre inhalateur à une fréquence supérieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez également un bronchodilatateur, vous devez prendre le bronchodilatateur **avant** d'utiliser ASMANEX® Twisthaler®. Vous devez laisser s'écouler quelques minutes entre l'utilisation de chaque inhalateur.
- Le traitement avec ASMANEX® Twisthaler® ne doit pas être interrompu brusquement. L'arrêt du traitement doit être graduel et se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé.
- Vous devriez toujours avoir avec vous un inhalateur de secours que votre professionnel de la santé vous a prescrit, comme le salbutamol. Utilisez votre inhalateur de secours si des symptômes d'asthme surviennent entre les doses d'ASMANEX® Twisthaler®. Si votre inhalateur de secours devient moins efficace, veuillez consulter un médecin immédiatement.

Mode d'emploi pour le patient

Retirez ASMANEX® Twisthaler® du sachet en aluminium et inscrivez la date sur l'étiquette du capuchon.

Jetez l'inhalateur 2 mois après cette date ou lorsque le compteur de doses indique « 00 », c'est-à-dire que la dernière dose a été inhalée, selon la première de ces deux éventualités.

Suivez les étapes 1 et 2 ci-dessous chaque fois que vous inhalez une dose du ASMANEX® Twisthaler®.

Pièces de l'inhalateur

Voir les figures 1 et 2 ci-dessous pour vous familiariser avec les pièces de l'inhalateur.

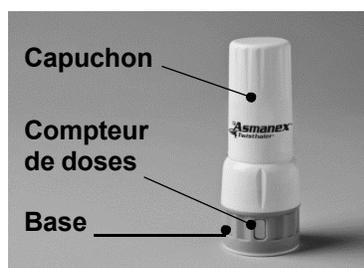


Figure 1. Inhalateur (en position verticale)

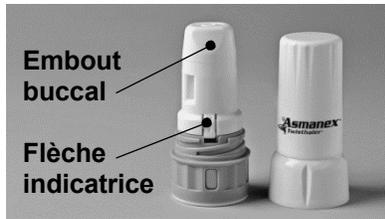


Figure 2. Inhalateur dont le capuchon a été retiré

Mode d'emploi

1. Ouvrez l'inhalateur

Pour ouvrir l'inhalateur, retirez le capuchon de la façon suivante :

Tenez l'inhalateur bien droit (en position verticale), la base de couleur (marron 400 mcg/inhalation dosée, rose 200 mcg/inhalation dosée ou grise 100 mcg/inhalation dosée) vers le bas, comme l'illustre la **figure 3**.

Tenez la base de couleur et tournez le capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour l'enlever (**Figure 3**). Au moment où vous soulèverez le capuchon, le compteur de doses réduira le nombre de doses d'une unité.

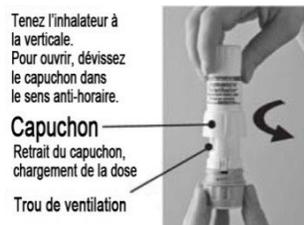


Figure 3. Retrait du capuchon et chargement de la dose

Le compteur situé sur la base de couleur et la flèche que l'on retrouve au-dessus, sur le corps de l'inhalateur, doivent être vis-à-vis.

En retirant le capuchon, cela permet de charger le médicament dans l'inhalateur afin de pouvoir l'inhaler. L'inhalateur doit demeurer à la verticale une fois que le capuchon a été enlevé et avant l'inhalation de la dose.

2. Inhalez la dose

- a) Expirez complètement.
- b) Rapprochez l'inhalateur de votre bouche, l'embout pointant vers vous. En vous assurant de ne pas couvrir les trous de ventilation, mettez l'embout dans votre bouche, à l'horizontale (sur le côté) comme cela est illustré ci-dessous (**Figure 4**). Assurez-vous que vos lèvres l'entourent, puis inspirez rapidement et profondément par la bouche. Puisque le médicament libéré est une très fine poudre, il se peut que vous ne puissiez ni le goûter, le sentir ou le percevoir après l'inhalation.
- c) Retirez l'embout de votre bouche et retenez votre respiration pendant 10 secondes environ, ou le plus longtemps possible (**Figure 4**).



Figure 4. Inhalation

N'expirez pas dans l'inhalateur.

3. Fermez l'inhalateur

Une fois que vous aurez pris votre médicament, il est important de nettoyer l'extérieur de l'embout à l'aide d'un linge sec ou d'un essuie-tout (ne lavez pas l'inhalateur et évitez qu'il entre en contact avec de l'eau) et de revisser immédiatement et solidement le bouchon (Figures 5 et 6 ci-dessous).

Remplacez le capuchon et tournez-le pour charger la prochaine dose. Remettez le capuchon sur l'inhalateur, puis tournez le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre en appuyant doucement jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre et que le capuchon soit bien fermé (Figure 5). Il s'agit de la seule manière d'être certain que la dose suivante est chargée adéquatement. Alignedz la flèche située sur le capuchon avec la fenêtre du compteur de doses (Figure 6).



Figure 5. Fermeture de l'inhalateur

Il est important de répéter les étapes 1 à 3 si votre professionnel de la santé a prescrit plus d'une inhalation.

Rincez-vous la bouche après l'inhalation et recrachez sans avaler.



Figure 6. Inhalateur fermé

N'utilisez pas ASMANEX® Twisthaler® si vous vous apercevez que le compteur de doses ne fonctionne pas correctement. Consultez votre professionnel de la santé.

Comment savoir si l'inhalateur est vide

Sur la base de couleur de l'inhalateur, il y a une fenêtre à affichage numérique qui indique le nombre de doses qui restent dans le dispositif. Lorsque la fenêtre indique 01, cela signifie qu'il ne reste qu'une seule dose. Une fois cette dose utilisée, le compteur indiquera 00, et le capuchon se verrouillera. Jetez l'inhalateur. Commencez à utiliser un nouvel ASMANEX® Twisthaler® comme le professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Dose habituelle :**Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)**

La dose recommandée est de 200 mcg ou 400 mcg administrés par inhalation orale, une fois par jour, le soir.

Patients qui prennent aussi des corticostéroïdes par voie orale

La dose de départ recommandée pour ASMANEX® Twisthaler® est de 400 mcg deux fois par jour (800 mcg), par inhalation.

La dose quotidienne maximale est de 800 mcg par jour.

Au bout d'une semaine de traitement environ, votre médecin pourra commencer à réduire très lentement la dose de l'autre corticostéroïde que vous preniez déjà.

Enfants (âgés de 4 à 11 ans)

La dose recommandée est de 100 mcg administrée par inhalation orale une fois par jour, le soir.

Surdosage :

Si vous avez utilisé votre inhalateur plus souvent que ce que votre médecin vous avait recommandé, consultez un professionnel de la santé immédiatement.

Si vous avez pris des doses supérieures à celles recommandées par votre médecin pendant une période prolongée, consultez votre professionnel de la santé. Vous devrez réduire graduellement votre dose de médicament. N'interrompez pas brusquement votre traitement.

Si vous pensez que vous avez pris trop de ASMANEX® Twisthaler®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est **TRÈS IMPORTANT QUE VOUS UTILISIEZ ASMANEX® Twisthaler® RÉGULIÈREMENT**. Toutefois, si vous vous rendez compte que vous avez oublié une dose, ne vous en faites pas. Prenez tout simplement votre prochaine dose au moment où vous seriez normalement censé(e) le faire.

Vos symptômes risquent de revenir si vous cessez d'utiliser **ASMANEX® Twisthaler®** avant la fin du traitement prescrit par votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ASMANEX® Twisthaler®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ASMANEX® Twisthaler®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

- Gorge enflée ou irritée, mal de gorge, inflammation de la gorge, sécheresse de la bouche ou de la gorge, ou augmentation de la production de salive;
- Perte de la voix, voix rauque, incapacité à parler, langue douloureuse ou sensation de brûlure de la langue;
- Nez bouché, écoulement nasal, polypes nasaux ou saignements de nez; inflammation du nez et symptômes d'allergie;
- Rougeurs ou démangeaisons des yeux;
- Maux d'oreilles;
- Toux, éternuements, expiration prolongée;
- Nausées, maux d'estomac, diarrhée, constipation, diminution de l'appétit, soif;
- Douleurs musculaires, douleur au cou ou au dos, douleurs aux muscles ou aux os de la poitrine, arthrite, rigidité des muscles et des articulations;
- Maux de tête, migraine, étourdissements, dépression, fatigue, stress, symptômes physiques ou émotionnels avant les règles;
- Éruptions cutanées, urticaire, irritation ou lésions de la peau, démangeaisons, ecchymoses, transpiration accrue;
- Saignements utérins irréguliers.

Enfants âgés de 4 à 11 ans

Les effets secondaires observés le plus fréquemment chez les patients traités avec 100 mcg une fois par jour, le soir, étaient les suivants :

- Fièvre
- Maux d'estomac
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT Candidose buccale (infection à levures) : plaques blanchâtres dans la bouche et sur la langue, maux de gorge		√	
RARE Réactions allergiques graves : éruption cutanée, enflure du visage, de la bouche, des lèvres et de la langue, difficulté à respirer			√
Fractures/ostéoporose (os fragiles et amincis) : os brisés, douleur, particulièrement aux poignets, à la colonne vertébrale ou aux hanches, douleur qui empire avec la station debout ou la marche		√	
Aggravation de l'asthme ou crises d'asthme soudaines : toux, difficulté à respirer et respiration sifflante			√
Augmentation de la fréquence cardiaque, douleur thoracique			√
Détresse respiratoire : difficulté à respirer	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Faible nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Augmentation des enzymes hépatiques : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux		√	
INCONNU Diminution de la fonction des glandes surrénales : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, faible pression artérielle		√	
Glaucome : augmentation de la pression dans l'œil ou douleur oculaire		√	
Cataracte : assombrissement de la cornée (lentille de l'œil), vision brouillée et/ou douleur oculaire		√	
Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) : vision déformée/brouillée		√	
Syndrome de Churg-Strauss : maladie apparentée à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement dans les bras et les jambes, sinusite grave et aggravation des problèmes pulmonaires ou de la difficulté à respirer		√	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par la poste, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver dans un endroit sec, à une température ambiante située entre 15 °C et 30 °C. Ne pas utiliser l'inhalateur après la date figurant sur l'inhalateur ou pendant plus de 2 mois suivant l'ouverture du sachet en aluminium.

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

Pour en savoir davantage au sujet de ASMANEX® Twisthaler® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web de Organon Canada (www.organon.ca), ou peut être obtenu en téléphonant à Organon Canada au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : le 21 avril 2021

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2021 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.