

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **ZENHALE**[®]

furoate de mométasone et fumarate de formotérol dihydraté
Aérosol pour inhalation

50 mcg/5 mcg par pression du poussoir
100 mcg/5 mcg par pression du poussoir
200 mcg/5 mcg par pression du poussoir

Association d'un corticostéroïde et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action
pour inhalation orale

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

Date de révision :
23 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 239493

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions, Généralités

MAI 2020

Posologie et administration, Dose recommandée et ajustement de la posologie

MAI 2020

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	24
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ÉTUDES CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

ZENHALE®

Furoate de mométasone et fumarate de formotérol dihydraté en aérosol pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Aérosol pour inhalation/50, 100 ou 200 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par pression du poussoir	Éthanol, HFA (gaz propulseur), acide oléique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZENHALE® (furoate de mométasone/fumarate de formotérol dihydraté en aérosol pour inhalation), une association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et d'un agoniste bêta₂-adrénergique à longue durée d'action (BALA), est indiqué dans le traitement de l'asthme, chez les patients âgés de 5 ans ou plus présentant une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

ZENHALE® doit être prescrit aux patients dont l'asthme n'est pas adéquatement maîtrisé à l'aide d'un traitement médicamenteux à long terme, comme un CSI, ou pour qui un traitement au moyen d'une association CSI/BALA est clairement indiqué en raison de la gravité de leur maladie.

ZENHALE® **n'est pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé grâce à la prise occasionnelle par inhalation d'un bêta₂-agoniste à délai d'action court et de courte durée, ni chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé au moyen d'un corticostéroïde par inhalation et de la prise occasionnelle d'un bêta₂-agoniste à délai d'action court et de courte durée.

Lorsque la maîtrise de l'asthme a été atteinte et maintenue, il convient d'évaluer le patient à intervalles réguliers.

ZENHALE® n'est pas indiqué pour le soulagement d'un bronchospasme aigu.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Selon les données dont on dispose sur ZENHALE® ou ses ingrédients actifs, aucun ajustement posologique de ZENHALE® n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Enfants (< 5 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ZENHALE[®] est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au furoate de mométasone, au fumarate de formotérol ou à l'un des ingrédients de cette préparation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Comme traitement principal de l'état de mal asthmatique ou de toute autre crise d'asthme aiguë qui nécessite des soins intensifs.
- Chez les patients présentant une infection générale non traitée d'origine fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, une tuberculose pulmonaire évolutive ou un herpès oculaire.
- Chez les patients souffrant de tachyarythmie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

N'est pas indiqué pour le traitement des symptômes aigus

ZENHALE[®] ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de l'asthme. Le patient doit recevoir l'information nécessaire sur l'utilisation des bêta₂-agonistes à longue durée d'action et le traitement des symptômes aigus de l'asthme, et être suivi de près pour assurer l'observance thérapeutique (voir Appareil respiratoire).

Interruption du traitement : Le traitement au moyen de corticostéroïdes en inhalation ne doit pas être interrompu de façon abrupte chez les patients asthmatiques en raison du risque d'exacerbation. Si l'on doit interrompre le traitement, la posologie doit être ajustée à la baisse graduellement sous la supervision d'un médecin.

Passage d'un corticostéroïde à action générale à ZENHALE[®]

La prudence s'impose quand un patient asthmatique passe de corticostéroïdes à action générale à ZENHALE[®], des décès par insuffisance surrénalienne étant survenus durant et après un transfert d'un traitement au moyen de corticostéroïdes à action générale à un traitement au moyen de corticostéroïdes par inhalation, moins présents dans la circulation générale. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se rétablisse.

En période de stress, par exemple en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'infection, ou encore de crise d'asthme grave, les patients qui recevaient des corticostéroïdes à action générale auront besoin d'un traitement complémentaire de courte durée avec des corticostéroïdes à action générale dont la dose sera réduite graduellement à mesure que les symptômes disparaissent. On doit recommander à ces patients de porter sur eux une provision de corticostéroïdes par voie orale ainsi qu'une carte indiquant leur besoin et la posologie

recommandée de corticostéroïdes à action générale en période de stress. Il est recommandé de procéder à des vérifications périodiques de la fonction corticosurrénalienne, plus particulièrement à la mesure du taux plasmatique de cortisol tôt le matin.

Le passage d'un traitement au moyen de corticostéroïdes à action générale au traitement avec ZENHALE® peut révéler une allergie préexistante qui était auparavant inhibée par la prise d'un corticostéroïde à action générale. Si cela se produit, un traitement symptomatique est recommandé.

Effets généraux des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes par inhalation peuvent entraîner des effets généraux, particulièrement lorsqu'ils sont administrés à fortes doses pendant de longues périodes; ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec les corticostéroïdes oraux. Parmi les effets généraux possibles, notons le syndrome de Cushing, les traits cushingoïdes, l'inhibition de la fonction surrénalienne (voir Système endocrinien/métabolisme), un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, la formation de cataractes et le glaucome (voir Troubles ophtalmiques). Il importe donc d'ajuster la dose de ZENHALE® à la plus faible dose permettant de conserver une maîtrise efficace de l'asthme.

Événements graves liés à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès

L'utilisation de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) chez des patients atteints d'asthme a été associée à un risque accru de décès lié à l'asthme [voir Étude SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*)]. Les données disponibles tirées d'études cliniques contrôlées suggèrent également que l'utilisation des BALA en monothérapie augmente le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de la classe des BALA, lorsqu'utilisés en monothérapie.

Lorsque les BALA sont utilisés dans le cadre d'un traitement d'association à doses fixes avec un CSI, les données tirées d'études cliniques d'envergure ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) par rapport au CSI utilisé seul (voir Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un agoniste bêta₂-adrénergique à longue durée d'action).

Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un agoniste bêta₂-adrénergique à longue durée d'action

Quatre (4) vastes études cliniques sur l'innocuité d'une durée de 26 semaines, menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par comparateur actif, visaient à évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lorsque les BALA étaient utilisés dans le cadre d'un traitement d'association à doses fixes avec un CSI comparativement aux CSI utilisés seuls chez des sujets asthmatiques. Trois (3) études ont été réalisées auprès d'adultes et d'adolescents âgés de 12 ans et plus : une étude a comparé l'association budésonide/formotérol avec le budésonide, une étude a comparé l'association propionate de fluticasone/salmétérol avec le propionate de fluticasone et une étude a comparé l'association furoate de mométasone/formotérol avec le furoate de mométasone (voir ÉTUDES CLINIQUES). La quatrième étude, pour sa part, portait sur des

enfants âgés de 4 à 11 ans et a comparé l'association propionate de fluticasone/salmétérol avec le propionate de fluticasone. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité pour ces quatre études était les événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les trois études menées chez des adultes et des adolescents ont été conçues pour exclure une augmentation de 2,0 fois du risque relatif avec l'association CSI/BALA par rapport au CSI, tandis que l'étude réalisée chez les enfants a été conçue pour exclure une augmentation de 2,7 fois de ce risque relatif. Chaque étude individuelle a atteint son objectif prédéterminé et a démontré la non-infériorité de l'association CSI/BALA par rapport au CSI utilisé seul. Une méta-analyse des trois études menées chez des adultes et des adolescents n'a pas montré d'augmentation significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association à doses fixes CSI/BALA par rapport au CSI utilisé seul (tableau 1). Ces études n'étaient pas conçues pour exclure tout risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI/BALA par rapport au CSI.

Tableau 1 – Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme âgés de 12 ans et plus

	Association CSI/BALA (n = 17 537) ^a	CSI (n = 17 552) ^a	Association CSI/BALA vs CSI Rapport de risque (IC à 95 %) ^b
Événement grave lié à l'asthme ^c	116	105	1,10 (0,85 à 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour d'au moins 24 h)	115	105	

CSI = corticostéroïde en inhalation; BALA = agoniste bêta₂-adrénergique à longue durée d'action.

^a Sujets répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Traitement planifié utilisé pour les besoins de l'analyse.

^b Estimé au moyen d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement, les risques initiaux étant stratifiés pour chacune des trois études.

^c Nombre de sujets ayant présenté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date d'utilisation du médicament à l'étude, selon la date la plus tardive. Les sujets peuvent avoir présenté un ou plusieurs événements, mais seul le premier événement a été retenu aux fins de l'analyse. Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

L'étude sur l'innocuité menée chez les enfants regroupait 6 208 sujets âgés de 4 à 11 ans qui avaient reçu une association CSI/BALA (propionate de fluticasone/salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation). Dans cette étude, 27 (0,9 %) des 3 107 sujets répartis au hasard pour recevoir l'association CSI/BALA et 21 (0,7 %) des 3 101 sujets répartis au hasard pour recevoir le CSI ont présenté un événement grave lié à l'asthme. Il n'y a eu aucun décès ni aucune intubation liés à l'asthme. L'association CSI/BALA n'a pas montré d'augmentation significative du risque d'événements graves liés à l'asthme par rapport au CSI selon la marge de risque prédéterminée (2,7), le rapport de risque estimé pour le temps écoulé avant le premier événement étant de 1,29 (IC à 95 % : 0,73 à 2,27).

Étude SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*)

Les résultats d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 28 semaines et menée aux États-Unis, qui visait à comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, chacun étant ajouté au traitement habituel contre l'asthme, ont montré une augmentation du nombre de décès liés à

l'asthme chez les sujets qui avaient reçu du salmétérol (13 sur 13 176 sujets traités au moyen du salmétérol vs 3 sur 13 179 sujets ayant reçu le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : 1,25 à 15,34]). L'utilisation d'un traitement de fond au moyen d'un CSI n'était pas nécessaire dans le cadre de l'étude SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de la classe des BALA, utilisés en monothérapie.

Autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action

ZENHALE[®] ne doit pas être utilisé en association avec un autre bêta₂-agoniste à longue durée d'action.

Dose plus élevée que la dose recommandée

Ne pas dépasser la dose recommandée de ZENHALE[®].

Il faut adapter la dose de ZENHALE[®] aux besoins individuels des patients et prescrire la dose minimale capable de produire l'effet thérapeutique attendu. Elle ne doit pas être augmentée de façon à excéder la dose maximale recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Rien n'indique que l'administration de ZENHALE[®] à des doses supérieures aux doses recommandées augmente l'efficacité.

Système cardiovasculaire

Une légère augmentation de l'intervalle QTc a été signalée à la suite de la prise de doses thérapeutiques de formotérol. On ne sait pas si cette augmentation devient significative sur le plan clinique lors de la prise concomitante de médicaments entraînant des effets semblables et/ou en présence de cardiopathies, d'hypokaliémie ou d'hypoxie.

Au même titre que les autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste, ZENHALE[®] doit être administré avec prudence en présence de cardiopathie ischémique, d'arythmies cardiaques (particulièrement en présence de bloc AV du troisième degré), de décompensation cardiaque grave, de sténose sous-valvulaire aortique idiopathique, d'hypertension, d'anévrisme, de phéochromocytome, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de thyrotoxicose, d'allongement confirmé ou présumé de l'intervalle QT (QTc > 0,44 s).

Oreilles/nez/gorge

Candidose de l'oropharynx

Au cours des études cliniques sur ZENHALE[®], une candidose buccale associée à l'utilisation de glucocorticostéroïdes par inhalation a été signalée chez certains patients. Cette infection peut dicter un traitement antifongique approprié et, dans certains cas, l'arrêt de l'administration de ZENHALE[®] peut être nécessaire. Après l'inhalation de ZENHALE[®], il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau puis de la cracher sans l'avaler.

Système endocrinien/métabolisme

Suppression surrénalienne

ZENHALE[®] permet généralement de maîtriser les symptômes d'asthme en entraînant une suppression moindre de la fonction de l'axe HHS que la prednisone administrée par voie orale à des doses équivalentes sur le plan thérapeutique.

L'utilisation de corticostéroïdes par inhalation peut entraîner une suppression surrénalienne cliniquement significative, surtout après un traitement avec des doses supérieures aux doses recommandées. Il faut en tenir compte pendant les périodes de stress ou lors de chirurgie programmée pendant lesquelles une corticothérapie à action générale supplémentaire peut s'avérer nécessaire.

Métabolisme osseux

L'ostéoporose et les fractures sont les principales complications du traitement prolongé de l'asthme au moyen de corticostéroïdes administrés par voie parentérale ou par voie orale. Les corticostéroïdes par inhalation sont eux aussi associés à une perte osseuse proportionnelle à la dose, quoique le risque soit beaucoup moins grand qu'avec les corticostéroïdes oraux. On peut compenser ce risque en prescrivant une œstrogénothérapie dans le cas des femmes ménopausées, ou la dose quotidienne la plus faible de corticostéroïde en inhalation permettant d'obtenir une maîtrise optimale de l'asthme. 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 dont la masse osseuse maximale ne serait pas atteinte pendant leur jeunesse pourraient être davantage exposées aux fractures ostéoporotiques après 60 ans.

Effets sur la croissance

Lorsqu'ils sont administrés à des enfants, les corticostéroïdes en inhalation par voie orale, y compris ZENHALE[®], peuvent causer un ralentissement de la vitesse de croissance. Si un tel ralentissement est observé chez un enfant ou un adolescent traité avec un corticostéroïde, la possibilité qu'il soit particulièrement sensible à cet effet attribuable aux corticostéroïdes doit être prise en considération. Il importe donc de soupeser les bienfaits cliniques associés à l'utilisation prolongée d'une corticothérapie en regard des effets potentiels sur la croissance. Il faut surveiller à intervalles réguliers (p. ex., au moyen d'un stadiomètre) la croissance des patients pédiatriques recevant ZENHALE[®] (voir Surveillance et analyses de laboratoire). Afin de réduire au minimum les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation, y compris ZENHALE[®], on doit prescrire, pour chaque patient, la dose la plus faible qui lui permettra de maîtriser efficacement ses symptômes d'asthme.

Hypokaliémie et hyperglycémie

Une hypokaliémie pouvant s'avérer grave peut survenir à la suite d'un traitement avec un bêta₂-agoniste. L'hypokaliémie peut augmenter la prédisposition aux arythmies cardiaques. Une attention particulière s'impose en présence d'asthme grave, car une hypoxie et un traitement concomitant peuvent potentialiser l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Il est recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

En raison de l'effet hyperglycémiant des stimulants des récepteurs bêta₂-adrénergiques (ou bêta₂-stimulants), incluant le formotérol, on recommande une surveillance plus étroite de la glycémie chez les diabétiques.

L'effet des corticostéroïdes est accru chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Fonction 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 ont été habituellement, mais non exclusivement, associées à la réduction ou au retrait des corticostéroïdes oraux suivant l'instauration 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.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

L'effet des corticostéroïdes est accru chez les patients atteints de cirrhose.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate, comme l'angioedème, l'urticaire, les bouffées vasomotrices et le bronchospasme, peuvent survenir après l'administration de ZENHALE[®].

Système immunitaire

ZENHALE[®] doit être utilisé avec prudence, ou même évité, en présence d'une infection tuberculeuse latente des voies respiratoires.

Les patients qui reçoivent des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs devraient être informés qu'ils sont plus vulnérables à certaines infections (p. ex., la varicelle, la rougeole) et qu'il est important de consulter un médecin en cas d'exposition à ces infections, particulièrement chez les enfants. Si un patient est exposé à la varicelle, un traitement prophylactique au moyen de gammaglobulines anti-varicelle zona peut être indiqué. Si un patient est exposé à la rougeole, un traitement prophylactique intraveineux au moyen d'immunoglobulines groupées peut être indiqué. En cas de varicelle, l'administration d'un agent antiviral peut être considérée.

Surveillance et analyses de laboratoire

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

Le traitement au moyen de ZENHALE[®] ne doit pas être instauré chez les patients dont l'asthme se détériore de façon aiguë, état qui peut menacer le pronostic vital. L'augmentation de la fréquence d'utilisation d'un bronchodilatateur par inhalation à délai d'action court et de courte durée pour soulager les symptômes évoque une détérioration de la maîtrise de l'asthme. Qu'elle soit soudaine ou progressive, cette détérioration pourrait menacer la vie du patient. Le plan de traitement doit donc être réévalué. Par ailleurs, lorsque la dose prescrite de ZENHALE[®] ne permet pas de maîtriser adéquatement la maladie obstructive réversible des voies respiratoires, le patient doit être examiné par un médecin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Avant d'entreprendre le traitement au moyen de ZENHALE[®], le patient doit être informé de la façon d'utiliser adéquatement le médicament et de ce qu'il faut faire en cas de crise d'asthme.

Au cours du traitement à long terme, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et le statut hématologique doivent être évalués périodiquement. Il faut aussi envisager de surveiller les effets sur les os et les yeux (cataractes et glaucomes) chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien au moyen de ZENHALE[®]. Il est recommandé de surveiller régulièrement l'évolution de la taille des enfants et des adolescents qui reçoivent un traitement prolongé avec un corticostéroïde par inhalation.

Troubles ophtalmiques

Des cas de cataractes et de glaucome ont été signalés à la suite de l'utilisation du furoate de mométasone. Il faut envisager de surveiller les effets sur les yeux (cataractes et glaucomes) chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien au moyen de ZENHALE[®].

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.

Appareil respiratoire

Épisodes d'asthme aigus

ZENHALE[®] n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme ou d'autres épisodes d'asthme aigus. En cas de crise aiguë, un bêta₂-agoniste à courte durée d'action doit être utilisé, et les patients doivent toujours en avoir à portée de la main. Il faut prévenir les patients qu'ils doivent consulter un médecin immédiatement si l'asthme se détériore soudainement.

Exacerbations de l'asthme

Un traitement au moyen de ZENHALE[®] ne doit pas être amorcé chez les patients dont l'asthme se détériore rapidement ou pendant des épisodes d'asthme pouvant mettre leur vie en danger. ZENHALE[®] n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients dont l'asthme se détériorait en très peu de temps.

Le médecin prescripteur doit réévaluer le traitement antiasthmatique si les symptômes persistent. Dans le cas où les crises d'asthme ne répondent pas aux bronchodilatateurs ou que le patient présente une diminution de sa fonction pulmonaire (p. ex., baisse du débit de pointe) malgré une augmentation de la posologie pour assurer le maintien de la maîtrise de l'asthme, il peut s'agir d'une détérioration de l'affection sous-jacente. En pareil cas, le médecin pourra envisager d'intensifier la corticothérapie ou de recourir à d'autres traitements.

Bronchospasme paradoxal

Comme pour d'autres traitements par inhalation, la possibilité d'un bronchospasme paradoxal doit être présente à l'esprit. En présence d'un tel effet, le traitement avec ZENHALE[®] doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de ZENHALE[®] chez les femmes enceintes. Des études sur le furoate de mométasone, comme sur d'autres glucocorticostéroïdes, réalisées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction (voir TOXICOLOGIE); toutefois, le risque possible pour les humains est inconnu. ZENHALE[®] ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Il faudra surveiller attentivement tout signe d'insuffisance surrénalienne chez les enfants nés de mères qui ont reçu des corticostéroïdes pendant leur grossesse.

Utilisation lors du travail et de l'accouchement : Comme les autres bêta₂-stimulants, le formotérol peut inhiber le travail lors de l'accouchement en raison de son effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

Femmes qui allaitent : On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études rigoureuses menées chez les humains sur l'utilisation de ZENHALE[®] lors de l'allaitement. Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. Par ailleurs, l'excrétion du furoate de mométasone dans le lait maternel n'a pas encore été étudiée. Le formotérol a été détecté dans le lait de rates. D'après les données dont on dispose sur les composants individuels du médicament, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement au moyen de ZENHALE[®] doit être prise en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et du traitement au moyen de ZENHALE[®] pour la mère.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE[®] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les sujets plus jeunes lors des études cliniques. Aucun ajustement posologique de ZENHALE[®] n'est nécessaire chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Comme ZENHALE[®] contient à la fois du furoate de mométasone et du formotérol, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables de ZENHALE[®] rappellent, tant par leur nature que par leur intensité, ceux des composants individuels du médicament. L'utilisation d'un BALA en monothérapie augmente le risque d'événements graves liés à l'asthme (décès, hospitalisations et intubations) [voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités]. On n'a pas observé d'effets indésirables additionnels suivant l'administration concomitante des deux composants.

Des tremblements, des palpitations, un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, une tachycardie, une hypertension et des céphalées ont été signalés et sont associés aux effets indésirables prévisibles sur le plan pharmacologique du traitement avec un bêta₂-agoniste (y compris ZENHALE[®]). Des arythmies cardiaques (y compris une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles ventriculaires) peuvent survenir chez certains patients.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité, notamment des éruptions cutanées, de l'urticaire, un bronchospasme, l'arthralgie, un angioœdème et une réaction anaphylactique, peuvent survenir chez certains patients.

En raison de la présence de furoate de mométasone pour inhalation orale dans le médicament, une candidose buccale peut se produire chez certains patients. Il est possible de réduire la fréquence de candidose buccale en se rinçant la bouche avec de l'eau après chaque utilisation du produit. La candidose symptomatique peut être traitée au moyen d'un antifongique topique.

L'utilisation générale et locale de corticostéroïdes peut également entraîner :

- une immunosuppression
- un hypercorticisme et une suppression surrénalienne
- un retard de croissance chez les enfants
- un glaucome et des cataractes
- une réduction de la densité osseuse, l'ostéoporose et des fractures

Comme avec tout autre traitement par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire, quoique rarement.

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour des renseignements plus détaillés.

Effets indésirables rapportés dans les études 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 au médicament et leurs taux approximatifs.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Les données sur l'innocuité reposent sur les trois études cliniques de base (P04073, P04334 et P04431) et l'étude de l'innocuité à long terme (P04139). Parmi les 2 659 patients (âgés d'au moins 12 ans et asthmatiques) ayant participé à ces études, 1 131 ont reçu ZENHALE[®]; 860 patients ont été exposés à ZENHALE[®] dans le cadre des études de 12 à 26 semaines, et 271 patients ont été exposés à ZENHALE[®] dans le cadre de l'étude d'un an.

Le tableau 2 montre la fréquence des effets indésirables liés au traitement au moyen de ZENHALE[®] d'après les données regroupées des trois études cliniques pivots.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement dans les groupes recevant ZENHALE® survenant à une fréquence ≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo

Effets indésirables	ZENHALE®*			Furoate de mométasone*			Formotérol*	Placebo*
	50/5 n = 182 n (%)	100/5 n = 424 n (%)	200/5 n = 255 n (%)	50 mcg n = 188 n (%)	100 mcg n = 192 n (%)	200 mcg n = 240 n (%)	5 mcg n = 390 n (%)	n = 384 n (%)
Candidose buccale	3 (1,6)	4 (0,9)	4 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,8)	3 (0,8)	3 (0,8)
Nausées	2 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Céphalées	2 (1,1)	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,5)	2 (0,5)
Douleur pharyngolaryngée	2 (1,1)	0	0	1 (0,5)	0	0	3 (0,8)	0
Période d'exposition moyenne (jours)	162	116	81	159	165	79	139	137

Ces résultats proviennent des études cliniques P04073, P04334 et P04431.

* Tous les traitements consistaient en deux inhalations, deux fois par jour.

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité contrôlée par un agent de comparaison, menée sur une période de traitement de un an, des patients de 12 ans ou plus ont reçu une dose modérée de ZENHALE® à 100/5 (n = 141), une dose élevée de ZENHALE® à 200/5 (n = 130) ou un agent de comparaison actif (n = 133, soit 68 recevant une dose modérée et 65 recevant une dose élevée d'un traitement d'association de corticostéroïde par inhalation et de bêta2-agoniste à longue durée d'action).

Les résultats sur le plan de l'innocuité étaient comparables à ceux observés lors des études de 12 à 26 semaines, et aucun décès lié au traitement ni aucune détérioration de l'asthme cliniquement établie ou réduction de la fonction pulmonaire n'ont été observés.

La fréquence de dysphonie a été plus élevée dans l'étude portant sur le traitement de plus longue durée, soit 7 cas sur 141 patients (5 %) recevant ZENHALE® à 100/5 et 4 cas sur 130 patients (3,1 %) recevant ZENHALE® à 200/5. Dans l'ensemble, pendant 52 semaines d'observation, 15 patients ont présenté une variation du score LOCS III $\geq 1,0$ (mesuré à la 26^e et à la 52^e semaine au moyen de la version III du système de classification de l'opacité du cristallin LOCS III) par rapport aux valeurs initiales. À la 26^e semaine, dans le groupe recevant la dose modérée, 2 patients (1,4 %) recevant ZENHALE® à 100/5 et 4 patients (5,9 %) recevant un agent de comparaison actif ont présenté des changements oculaires. Dans le groupe recevant une dose élevée, 3 patients (2,3 %) recevant ZENHALE® à 200/5 ont présenté des changements oculaires (aucun patient dans le groupe recevant l'agent de comparaison). À la 52^e semaine, dans le groupe recevant la dose modérée, 4 patients (2,8 %) recevant ZENHALE® à 100/5 et 1 patient (1,5 %) recevant un agent de comparaison actif ont présenté des changements oculaires. Dans le groupe recevant une dose élevée, 3 patients (2,3 %) recevant ZENHALE® à 200/5 et 1 patient (1,5 %) recevant un agent de comparaison actif ont présenté des changements oculaires. Aucun cas d'apparition de cataracte sous-capsulaire postérieure typiquement associée à l'utilisation à long terme de doses élevées de corticostéroïdes par inhalation n'a été signalé au cours de cette étude clinique. On n'a observé aucun changement cliniquement significatif sur le plan de la biochimie sanguine, de l'hématologie ou de l'ECG.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables additionnels suivants, liés au traitement, sont survenus au cours de ces études cliniques (P04073, P04334, P04431, P04139) chez les patients utilisant ZENHALE® à une fréquence < 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo :

Troubles cardiaques : tachycardie, palpitations

Troubles gastro-intestinaux : xérostomie

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité avec les manifestations suivantes : bronchospasme, dermatite allergique, urticaire

Infections et infestations : pharyngite

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires*

Troubles du système nerveux : tremblements, étourdissements*

Troubles psychiatriques : insomnie, nervosité*

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : irritation de la gorge

Troubles vasculaires : hypertension

* Signalés durant l'étude sur l'innocuité d'une durée de 52 semaines (P04139)

Un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme s'est produit à la même fréquence que celle observée avec le placebo (< 1 %).

Enfants âgés de 5 ans à moins de 12 ans

Les données d'innocuité pour les enfants âgés de 5 ans à moins de 12 ans sont principalement issues d'un essai clinique au cours duquel les participants ont reçu un traitement pendant 24 semaines et ont fait l'objet d'un suivi de 2 semaines axé sur l'innocuité. Au total, 181 patients (92 garçons et 89 filles) atteints d'asthme et recevant une association CSI/BALA au départ ont été répartis au hasard pour recevoir soit ZENHALE® à 50/5 mcg (n = 91), soit le furoate de mométasone à 50 mcg, sous forme d'aérosol-doseur (n = 90). Ces deux traitements étaient administrés à raison de 2 inhalations, deux fois par jour. L'âge moyen était de 9,1 ans, 22,1 % des participants avaient entre 5 et 7 ans, et plus de la moitié (53,6 %) de la population à l'étude n'était pas de race blanche, 38,7 % de la population totale s'identifiant à au moins deux races (multi-ethnique). Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) observés à une fréquence d'au moins 3 % chez les patients recevant ZENHALE® et rapportés plus fréquemment que chez les patients traités exclusivement avec le furoate de mométasone comprenaient la grippe, l'infection des voies respiratoires supérieures et les céphalées. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité observé dans la population pédiatrique concorde avec celui observé chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ZENHALE® après la commercialisation du produit ou avec le furoate de mométasone en inhalation ou le fumarate de formotérol en inhalation après leur commercialisation :

Troubles cardiaques : angor, arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie)

Troubles oculaires : vision brouillée

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité y compris l'hypotension sévère, un prurit, une éruption cutanée, un angioedème et une réaction anaphylactique

Investigations : élévation de la tension artérielle (y compris l'hypertension)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie, hyperglycémie

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : aggravation de l'asthme pouvant inclure une toux, une dyspnée, une respiration sifflante et un bronchospasme

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Lors d'études cliniques, l'administration concomitante de ZENHALE[®] et d'autres médicaments, tels que les bêta₂-agonistes à courte durée d'action et les corticostéroïdes par voie nasale, n'a pas entraîné une fréquence accrue d'effets indésirables du médicament. Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec ZENHALE[®]. Les interactions médicamenteuses de cette association sont censées refléter celles de chacun des médicaments.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
<i>Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4</i>	ÉC, T	L'administration concomitante du furoate de mométasone en inhalation et du kétoconazole, un inhibiteur puissant de l'enzyme CYP3A4, entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du furoate de mométasone, tandis que le taux plasmatique de cortisol semble diminuer. On s'attend à ce que l'administration concomitante du furoate de mométasone et d'inhibiteurs du CYP3A (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir, le ritonavir ou les produits à base de cobicistat) entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables généraux.	L'administration concomitante du furoate de mométasone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, y compris les produits à base de cobicistat, devrait être évitée 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.
<i>Acide acétylsalicylique</i>	T		La prudence est de mise lorsque le médicament est utilisé de façon concomitante avec de l'acide acétylsalicylique chez des personnes qui présentent une hypoprothrombinémie.
<i>Agents adrénergiques</i>	T	L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques peut potentialiser les effets indésirables du formotérol.	À part l'utilisation recommandée de bêta ₂ -agoniste à courte durée d'action comme traitement de secours, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de ZENHALE [®] et d'autres agents adrénergiques.

Médicament	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
<i>Dérivés de la xanthine et diurétiques</i>	T	Le traitement concomitant au moyen des dérivés de la xanthine ou des diurétiques non épargneurs de potassium peut potentialiser l'effet hypokaliémiant possible des bêta ₂ -agonistes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de ZENHALE® et de dérivés de la xanthine ou de diurétiques non épargneurs de potassium.
<i>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase, macrolides, antidépresseurs tricycliques et médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc</i>	T	L'action des agonistes adrénergiques sur le système cardiovasculaire peut être potentialisée par ces agents. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc sont associés à un risque accru d'arythmies ventriculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Le formotérol, comme d'autres bêta ₂ -agonistes, doit être administré avec prudence aux patients traités au moyen de ces médicaments.
<i>Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta-bloquants)</i>	T	Les bêta-bloquants peuvent atténuer ou même inhiber l'effet du formotérol.	ZENHALE® ne doit pas être administré en même temps que des bêta-bloquants (y compris les gouttes pour les yeux) à moins que des raisons importantes justifient leur utilisation.
<i>Anesthésie au moyen d'hydrocarbures halogénés</i>	T	Il y a un risque accru d'arythmie lors d'une anesthésie concomitante au moyen d'hydrocarbures halogénés.	Il faut faire preuve de prudence lors d'une opération planifiée avec anesthésie au moyen d'hydrocarbures halogénés.

Légende : C = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ZENHALE® ne devrait pas être utilisé chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé avec la prise occasionnelle d'un bêta₂-agoniste à courte durée d'action en inhalation ou chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé au moyen d'un corticostéroïde en inhalation et du recours occasionnel à un bêta₂-agoniste à courte durée d'action en inhalation. Lorsque la maîtrise de l'asthme a été atteinte et maintenue, il convient d'évaluer le patient à intervalles réguliers et de ne pas utiliser ZENHALE® chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation à dose faible ou modérée.

Il faut informer les patients du fait que ZENHALE® doit être utilisé régulièrement pour en tirer les bienfaits optimaux, même en l'absence de symptômes. Les médicaments de secours par inhalation ne doivent être pris que pour soulager des symptômes aigus d'asthme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une réévaluation du traitement de l'asthme doit être envisagée chez les patients qui utilisent de plus en plus souvent des médicaments de secours par inhalation pour soulager leurs symptômes sans obtenir une meilleure maîtrise de l'asthme.

Le traitement au moyen de ZENHALE[®] ne doit pas être entrepris pour traiter une exacerbation d'asthme.

On doit demander aux patients d'éviter de prendre plus de deux inhalations deux fois par jour de la teneur prescrite de ZENHALE[®] étant donné que certains patients sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables avec des doses plus élevées de formotérol. Si des symptômes se manifestent entre les doses, un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par inhalation devrait être pris pour obtenir un soulagement immédiat.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

ZENHALE[®] est présenté en trois teneurs, 50/5, 100/5 et 200/5, libérant respectivement 50 mcg, 100 mcg et 200 mcg de furoate de mométasone (FM) et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté (F) à chaque pression du pousoir.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

ZENHALE[®] doit être administré en deux inhalations deux fois par jour (le matin et le soir) par voie orale.

Pour choisir la dose de départ de ZENHALE[®], il faut tenir compte de la gravité de la maladie du patient, en fonction de son traitement antiasthmatique antérieur, y compris la dose de corticostéroïdes en inhalation (tableau 4), ainsi que de la maîtrise actuelle des symptômes de l'asthme et du risque d'exacerbation future pour le patient.

Tableau 4 – Dose recommandée de ZENHALE[®] selon le traitement antiasthmatique antérieur

Traitement antérieur	Dose recommandée	Dose quotidienne maximale recommandée
Dose faible de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE [®] 50/5, 2 inhalations deux fois par jour	200/20 mcg
Dose modérée de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE [®] 100/5, 2 inhalations deux fois par jour	400/20 mcg
Dose élevée de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE [®] 200/5, 2 inhalations deux fois par jour	800/20 mcg

Chez les patients n'ayant jamais été traités au moyen de corticostéroïdes par inhalation, mais dont la gravité de la maladie justifie l'instauration d'un double traitement d'entretien, la dose initiale recommandée doit être déterminée par le médecin, selon la gravité de l'asthme.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 800 mcg FM/20 mcg F (administrée en deux inhalations de ZENHALE[®] 200/5 deux fois par jour) chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Dans le cas d'une crise aiguë ou si les symptômes se manifestent entre les doses, le patient doit prendre un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par inhalation pour obtenir un soulagement immédiat.

Enfants âgés de 5 ans à moins de 12 ans

Chez les patients âgés de 5 ans à moins de 12 ans, ZENHALE[®] 50/5 doit être administré en deux inhalations deux fois par jour (le matin et le soir) par voie orale. La dose quotidienne maximale recommandée est de 200/20 mcg.

Si les symptômes se manifestent entre les doses, le patient doit prendre un bêta2-agoniste à courte durée d'action par inhalation pour obtenir un soulagement immédiat.

Tous les patients âgés de 5 ans et plus

Les patients doivent consulter un médecin à intervalles réguliers pour faire évaluer leur état.

Si le traitement au moyen de ZENHALE® à une dose auparavant efficace ne réussit plus à maîtriser adéquatement l'asthme, il convient de réévaluer le schéma thérapeutique et d'envisager des options thérapeutiques supplémentaires, par exemple l'augmentation de la teneur de ZENHALE®, l'ajout d'un corticostéroïde en inhalation supplémentaire ou l'instauration de corticostéroïdes par voie orale.

Après que l'asthme s'est stabilisé, il est souhaitable de diminuer la dose pour atteindre la plus faible dose efficace possible.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, on doit lui conseiller de prendre la dose dès qu'il s'en rend compte à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante; dans ce cas, il doit attendre l'heure de la prise suivante. Il faut informer le patient qu'il ne doit jamais doubler la dose.

Administration

ZENHALE® doit être administré uniquement par inhalation par voie orale.

Les patients doivent savoir que ZENHALE® doit être utilisé tous les jours pour en tirer les bienfaits optimaux, même en l'absence de symptômes.

En règle générale, le fait de se rincer la bouche et de se gargariser avec de l'eau après chaque inhalation peut aider à prévenir la candidose. Le fait de nettoyer son dentier a le même effet.

Amorçage et utilisation

On doit expliquer aux patients la façon appropriée d'utiliser l'aérosol-doseur, telle que décrite dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR et les inciter à lire la notice d'accompagnement qui se trouve dans l'emballage du produit.

ZENHALE® est réservé à une administration par inhalation orale. Il faut informer les patients qu'après la prise de chaque dose, ils doivent se rincer la bouche avec de l'eau, en la crachant sans l'avaler.

Le capuchon de l'embout buccal du poussoir doit être retiré avant d'utiliser ZENHALE®.

L'aérosol-doseur doit être bien agité avant chaque inhalation.

Lors de la première utilisation de l'aérosol-doseur ZENHALE®, il faut amorcer la pompe. On retire d'abord le capuchon de l'embout buccal et on vaporise quatre doses (doses d'essai) en l'air, loin du visage, en agitant bien le contenant avant chaque vaporisation. On doit également amorcer l'aérosol-doseur de la façon décrite ci-dessus si on ne l'a pas utilisé depuis plus de cinq jours.

La cartouche de l'aérosol-doseur ne doit pas être retirée du poussoir pour les raisons suivantes : la quantité de médicament libérée peut être inexacte; le compteur de doses peut ne pas fonctionner adéquatement; la réinsertion de la cartouche peut faire en sorte que le nombre de doses affichées dans la fenêtre du compteur recule de un et qu'une dose soit expulsée.

La cartouche de l'aérosol-doseur ZENHALE[®] ne doit être utilisée qu'avec le poussoir de commande de ce même aérosol-doseur. De plus, le poussoir de commande de l'aérosol-doseur ZENHALE[®] ne doit pas être utilisé avec l'aérosol-doseur d'un autre médicament pour inhalation. De même, les poussoirs de commande d'autres produits ne doivent pas être utilisés avec la cartouche ZENHALE[®].

Après que le nombre de vaporisations indiqué sur l'étiquette de la cartouche a été atteint, on ne peut être certain de la quantité exacte de médicament qui sera libérée même si l'aérosol-doseur ne semble pas être entièrement vide et continue de bien fonctionner. L'aérosol-doseur doit être jeté lorsque le nombre de vaporisations indiqué a été utilisé (le compteur de doses indiquera « 0 »). La cartouche ne doit jamais être immergée dans l'eau pour déterminer la quantité de médicament restant dans la cartouche (« test de flottaison »).

Utilisation d'une chambre d'inhalation

L'utilisation de la chambre de retenue antistatique à valve AeroChamber Plus est recommandée pour la prise de ZENHALE[®] par les patients qui éprouvent de la difficulté à synchroniser la pression du poussoir avec l'inspiration. Les enfants peuvent utiliser ZENHALE[®] avec ou sans chambre d'inhalation.

SURDOSAGE

Les risques associés au surdosage de chacun des médicaments s'appliquent à ZENHALE[®].

- L'inhalation ou l'administration par voie orale de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner la suppression de la fonction de l'axe HHS.
- La prise d'une dose excessive de fumarate de formotérol semble exercer des effets qui sont typiques des effets des stimulants des récepteurs bêta₂-adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie et hypertension.

Traitement

Un traitement symptomatique et de soutien est indiqué dans les cas de surdosage. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais seulement sous la supervision d'un médecin; une extrême prudence est de rigueur, car l'utilisation d'un bêta-bloquant peut provoquer un bronchospasme. La surveillance de la fonction surrénalienne doit faire partie de la prise en charge des patients.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ZENHALE[®] contient à la fois du furoate de mométasone et du fumarate de formotérol; par conséquent, le mode d'action de chacun des médicaments décrit ci-dessous s'applique aussi à ZENHALE[®].

Furoate de mométasone

Le furoate de mométasone est un glucocorticostéroïde topique doté de propriétés anti-inflammatoires locales.

Les glucocorticoïdes, tels que le furoate de mométasone, exercent leurs effets anti-inflammatoires par l'entremise des récepteurs des glucocorticoïdes (RG). Au moment de la fixation au glucocorticoïde, l'hétérocomplexe RG se dissocie et le récepteur-ligand activé migre du cytoplasme au noyau. Le récepteur du glucocorticoïde activé peut alors exercer une régulation positive de la transcription des gènes anti-inflammatoires en se fixant aux séquences d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse aux glucocorticoïdes. Toutefois, il est plus vraisemblable que l'activité anti-inflammatoire primaire des glucocorticoïdes soit due à leur capacité à inhiber la transcription de gènes. Dans ce cas, le RG activé interagit avec les facteurs de transcription AP 1 (apolipoprotéines 1) ou le NF-κB (facteur nucléaire kappa B) pour atténuer l'expression des gènes par régulation négative. De plus, les glucocorticoïdes ont montré qu'ils entraînaient une régulation positive de l'expression d'un inhibiteur du NF-κB.

Fumarate de formotérol

Le fumarate de formotérol est un puissant stimulant sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques. Il exerce un effet bronchodilatateur chez les patients atteints d'une obstruction réversible des voies respiratoires. Cet effet s'installe rapidement et est encore significatif 12 heures après l'inhalation. *In vitro*, le formotérol inhibe la libération de l'histamine et des leucotriènes par les poumons humains passivement sensibilisés. Certaines propriétés anti-inflammatoires, telles l'inhibition de l'œdème et l'accumulation de cellules inflammatoires, ont été observées au cours d'expériences réalisées chez l'animal.

Pharmacodynamie

Furoate de mométasone

L'affinité pour la fixation au RG correspond à l'activité fonctionnelle du produit. Le furoate de mométasone se fixe avec une très forte affinité aux RG humains, ce qui, dans les cellules, entraîne une puissante inhibition de la synthèse et de la libération des médiateurs et des cytokines pro-inflammatoires.

Le furoate de mométasone inhibe significativement la libération des leucotriènes par les leucocytes chez les patients allergiques. Dans les cultures cellulaires, le furoate de mométasone inhibe la synthèse et la libération des IL-1, des IL-5, des IL-6 et du TNFα avec une grande puissance; il est également un puissant inhibiteur de la production des cytokines TH2, des IL-4 et des IL-5 par les lymphocytes T CD4⁺ chez l'humain. Dans les leucocytes mixtes des patients atopiques, le furoate de mométasone a été un inhibiteur plus puissant de la production de leucotriènes que le dipropionate de béclo méthasone.

Dans les modèles précliniques, on a observé que le furoate de mométasone réduisait l'accumulation des cellules inflammatoires, y compris les éosinophiles, en infiltrant les voies respiratoires supérieures et inférieures, et améliorait la fonction pulmonaire après une provocation allergénique. De plus, le furoate de mométasone réduit le nombre de lymphocytes et les taux d'ARN messagers codant pour les cytokines pro-allergiques IL-4 et IL-5.

Fumarate de formotérol

Les résultats d'études *in vitro* réalisées sur la trachée de cobayes ont indiqué que le formotérol racémique et ses énantiomères (R,R) et (S,S) sont des agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (ou bêta₂-agonistes) hautement sélectifs. L'énantiomère (S,S) était de 800 à 1 000 fois moins puissant que l'énantiomère (R,R) et n'a pas modifié l'activité de l'énantiomère (R,R) sur le muscle lisse trachéal. On n'a pas montré, sur une base pharmacologique, que l'utilisation de l'un des deux énantiomères a été préférable à celle du mélange racémique.

Innocuité clinique

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme, on n'a observé aucun signe manifeste d'une hypokaliémie ou d'une hyperglycémie importante en réponse au traitement avec le formotérol après l'administration de doses de fumarate de formotérol (ZENHALE[®]) allant de 10 à 40 mcg. Aucune variation pertinente de la fréquence cardiaque n'a été observée au cours de cette étude sur ZENHALE[®]. Aucun des patients n'a présenté un intervalle QTcB (intervalle QTc corrigé par la formule de Bazett) \geq 500 ms au cours du traitement. On n'a observé aucune autre anomalie importante sur le plan clinique, y compris des signes vitaux ou des données de l'ECG.

Les effets du furoate de mométasone inhalé, administré sous forme de ZENHALE[®], sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de deux études cliniques menées chez des patients souffrant d'asthme. On a évalué la fonction de l'axe HHS par la mesure de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures. On a observé des diminutions des concentrations plasmatiques du cortisol proportionnelles à la dose lors de l'administration de ZENHALE[®], mais ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

Enfants

Aucune variation significative de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle par rapport aux valeurs de départ n'a été notée chez 91 enfants, âgés de 5 à moins de 12 ans, atteints d'asthme et traités avec ZENHALE[®] pendant une période maximale de 24 semaines. Aucun cas d'hypokaliémie ou d'hypoglycémie n'a été signalé pendant le traitement.

Pharmacocinétique

Lors d'une étude croisée portant sur l'administration d'une seule dose, on n'a observé aucun signe probant d'interaction pharmacocinétique significative entre le furoate de mométasone et le formotérol lorsqu'ils sont administrés sous forme de ZENHALE[®].

Absorption :

Furoate de mométasone : Après inhalation d'une seule dose ou de doses multiples de ZENHALE[®], le furoate de mométasone (de 200 à 800 mcg) a été rapidement absorbé et sa phase d'absorption a été prolongée. Les valeurs de T_{max} médianes variaient de 0,50 à 4 heures. L'exposition au furoate de mométasone a augmenté de façon proportionnelle à la dose inhalée. Le furoate de mométasone absorbé est rapidement éliminé du plasma à un taux approximatif de 12,5 mL/min/kg, quelle que soit la dose administrée. La demi-vie (t_{1/2}) efficace associée au furoate de mométasone après inhalation de ZENHALE[®] était de 25 heures. Au cours de différentes études, lorsqu'on a évalué l'exposition au furoate de mométasone à l'état d'équilibre administré par inhalation, sous forme de ZENHALE[®], et par voie i.v. en une seule dose, les valeurs estimées de biodisponibilité absolue étaient d'environ 14 % chez les sujets en bonne santé et variaient de 5 à 7 % chez les patients asthmatiques.

Fumarate de formotérol : Après l'administration de ZENHALE[®], le formotérol a été rapidement absorbé avec des valeurs de T_{max} médianes variant de 0,17 à 1,97 heure. Lors de l'administration d'une dose de formotérol sous forme de ZENHALE[®] supérieure à l'intervalle de 10 à 40 mcg, l'exposition au formotérol était proportionnelle à la dose. La t_{1/2} plasmatique moyenne du formotérol était de 9,1 heures.

Distribution :

Furoate de mométasone : Après administration d'un bolus intraveineux de furoate de mométasone, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_d) était de 152 litres. On a signalé que le taux de fixation *in vitro* du furoate de mométasone aux protéines était de 98 à 99 % (dans un intervalle de concentrations de 5 à 500 ng/mL).

Fumarate de formotérol : Le taux de fixation du formotérol aux protéines plasmatiques variait de 61 à 64 % et celui à l'albumine sérique humaine était de 34 %.

Métabolisme :

Furoate de mométasone : Le furoate de mométasone est largement métabolisé dans toutes les espèces ayant été évaluées. La présence d'aucun métabolite majeur n'a été décelée. La portion d'une dose de furoate de mométasone inhalée qui est avalée et ensuite absorbée par le tractus gastro-intestinal se transforme, après avoir subi un métabolisme important, en plusieurs métabolites. Dans les microsomes hépatiques humains, le furoate de mométasone est métabolisé en de nombreux métabolites, y compris le furoate de 6-bêtahydroxy-mométasone, lequel est formé par l'activité du cytochrome P450 3A4.

Fumarate de formotérol : Le formotérol est éliminé principalement par métabolisme, une glucuronidation directe étant la voie majeure de biotransformation. Une O-déméthylation suivie par une glucuronidation constitue également une autre voie métabolique. Les voies mineures comprennent la sulfoconjugaison du formotérol et la déformylation, suivies d'une sulfoconjugaison. Plusieurs isozymes catalysent la glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15) et la O-déméthylation (CYP2D6, 2C19, 2C9 et 2A6) du formotérol, laissant supposer un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par inhibition d'un isozyme particulier jouant un rôle dans le métabolisme du formotérol. Le formotérol n'a pas inhibé les isozymes du cytochrome P450 à des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique.

Excrétion :

Furoate de mométasone : Une dose radiomarquée inhalée par voie orale est excrétée principalement dans les fèces (74 %) et à un degré moindre dans l'urine (8 %).

Fumarate de formotérol : Après l'administration par voie orale d'une dose radiomarquée de 80 mcg de fumarate de formotérol à deux sujets en bonne santé, de 59 à 62 % de la radioactivité a été éliminée dans l'urine et de 32 à 34 %, dans les fèces, au cours d'une période de 104 heures. Lors d'une étude portant sur une inhalation orale de ZENHALE[®], la clairance sanguine rénale du formotérol a été de 217 mL/min. Après l'administration de doses uniques inhalées de formotérol variant de 10 à 40 mcg de ZENHALE[®], de 6,2 à 6,8 % de la dose de formotérol a été excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Populations et situations particulières

Enfants : La pharmacocinétique de ZENHALE[®] n'a pas été étudiée précisément chez les enfants de moins de 5 ans.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de ZENHALE[®] n'a pas été étudiée précisément chez les patients âgés.

Sexe : Aucune étude n'a été menée dans le but précis d'établir si le sexe a des effets sur la pharmacocinétique de ZENHALE[®].

D'après l'analyse d'études pharmacocinétiques portant sur l'administration de doses uniques et de doses multiples, aucun effet lié au sexe sur l'exposition au furoate de mométasone et au formotérol n'a été observé.

Race : Aucune étude n'a été menée dans le but précis d'établir si l'origine ethnique a des effets sur la pharmacocinétique de ZENHALE[®].

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de ZENHALE[®] n'a pas été étudiée en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les concentrations de furoate de mométasone semblent augmenter proportionnellement à la gravité de l'insuffisance hépatique. On ne considère pas ces augmentations comme importantes sur le plan clinique.

Une étude a évalué l'administration d'une dose unique inhalée de 400 mcg de furoate de mométasone à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (n = 4), modérée (n = 4) et grave (n = 4). Les résultats ont montré que seulement un ou deux sujets de chaque groupe ont présenté des concentrations plasmatiques maximales décelables de furoate de mométasone (allant de 50 à 105 pg/mL). Les concentrations plasmatiques maximales observées semblent augmenter proportionnellement avec la gravité de l'insuffisance hépatique; toutefois, les chiffres des taux décelables n'étaient pas suffisants.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de ZENHALE[®] n'a pas été étudiée précisément chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Ne pas congeler. Si l'aérosol est exposé à de basses températures, on doit attendre qu'il ait atteint la température ambiante avant de l'utiliser (on peut, par exemple, le réchauffer entre ses mains) pour obtenir les meilleurs résultats possible.

Pour obtenir les meilleurs résultats possible, la cartouche doit être laissée à la température ambiante avant d'être utilisée. Bien agiter le contenant avant utilisation. Garder hors de la portée des enfants. Éviter de vaporiser dans les yeux.

Il n'est pas nécessaire de placer l'inhalateur de 120 doses d'une façon particulière pendant l'entreposage. Dans le cas de l'inhalateur de 60 doses, après l'avoir amorcé, entreposer l'inhalateur avec l'embout buccal vers le bas ou à l'horizontale.

Contenu sous pression. Ne pas placer dans l'eau chaude, ni près de radiateurs, de cuisinières ou d'autres sources de chaleur. Ne pas perforer ni incinérer le contenant ou le conserver à une température supérieure à 50 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

Toute portion inutilisée du produit et tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales en la matière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

ZENHALE[®] est une suspension contenue dans un aérosol-doseur pressurisé pour inhalation, présentée en trois teneurs.

- ZENHALE[®] 50/5 libère 50 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).
- ZENHALE[®] 100/5 libère 100 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).
- ZENHALE[®] 200/5 libère 200 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).

Composition

La préparation est une suspension blanche à blanc cassé. Les ingrédients actifs, le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol dihydraté, sont en suspension dans un mélange d'éthanol anhydre, d'acide oléique et de HFA-227 (gaz propulseur).

Une fois l'amorçage terminé, chaque vaporisation (pression du poussoir) de l'aérosol-doseur libère 60,5, 121,0 ou 242,0 mcg de furoate de mométasone et 6,1 mcg de fumarate de formotérol dihydraté au niveau de la valve, donnant ainsi 50, 100 ou 200 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté au niveau du poussoir.

Conditionnement

La suspension est contenue dans une cartouche d'aluminium enduite intérieurement d'un copolymère éthylène-propylène fluoré (FEP) et scellé par une valve doseuse de 50 microlitres. Un poussoir de polypropylène bleu est fourni avec la cartouche pressurisée pour libérer une dose au patient. Un capuchon de polypropylène vert sur l'embout buccal est fourni avec le poussoir. Le poussoir de l'aérosol-doseur est doté d'un compteur intégré, qui affiche le nombre de vaporisations restantes. Le patient peut faire 60 ou 120 vaporisations avec un contenant pressurisé. Chaque emballage renferme un aérosol-doseur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

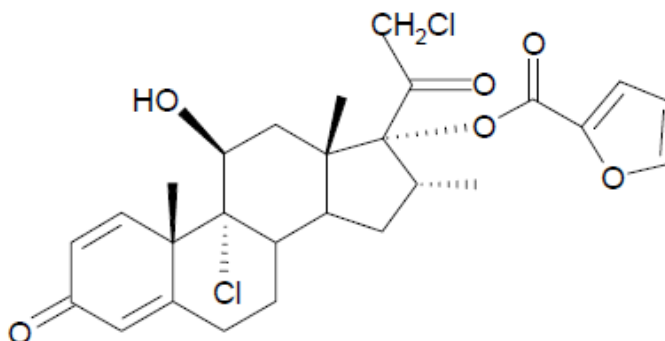
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : *furoate de mométasone*

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₇H₃₀Cl₂O₆ 521,44

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol et soluble dans l'acétone.

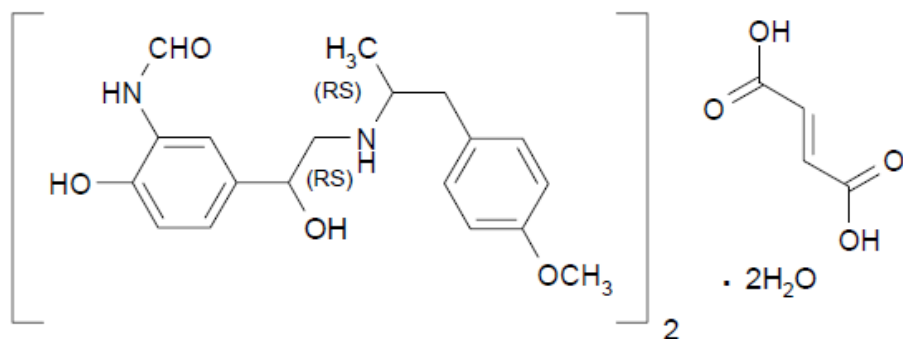
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : *fumarate de formotérol dihydraté*

Nom chimique : fumarate de (\pm)-2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-amino]éthyl]formanilide dihydraté

Formule moléculaire et poids moléculaire : (C₁₉H₂₄N₂O₄)₂•C₄H₄O₄•2 H₂O 840,92

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche à jaunâtre, très soluble dans l'acide acétique glacial, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol et l'isopropanol, légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'éther éthylique

ÉTUDES CLINIQUES

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE[®] ont été établies dans le cadre de trois études cliniques multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire, portant sur des groupes parallèles (P04073, P04334 et P04431), menées pendant 12 à 26 semaines chez 2 255 patients âgés de 12 ans ou plus. Les patients qui souffraient d'un asthme persistant non maîtrisé par des doses de corticostéroïdes faibles, modérées ou élevées administrées par inhalation (les VEMS moyens se situaient au départ entre 66 et 75 % de la valeur normale prédite) ont été inscrits aux études portant sur ZENHALE[®] 50/5, ZENHALE[®] 100/5 ou ZENHALE[®] 200/5, respectivement. Toutes les études comprenaient une période de pré-inclusion de 2 à 3 semaines au cours de laquelle le furoate de mométasone a été administré en vue d'établir un niveau de maîtrise de l'asthme, conformément à la pratique médicale actuelle. Deux études cliniques ont comparé ZENHALE[®] à chacun de ses ingrédients actifs, le furoate de mométasone et le formotérol, et une étude clinique a comparé deux différents teneurs de ZENHALE[®] au furoate de mométasone administré seul. Les détails de la méthodologie de chaque étude sont présentés au tableau 5.

L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE[®] sont en outre confirmées par les résultats d'une étude mondiale de 26 semaines menée après la commercialisation, avec répartition aléatoire, à double insu et avec un comparateur actif, sur des patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu ZENHALE[®] (100 mcg/5 mcg ou 200 mcg/5 mcg) par rapport à une monothérapie par le furoate de mométasone (100 mcg ou 200 mcg) en aérosol-doseur. Contrairement aux études précédentes, il n'y a pas eu de période de préinclusion : au moment de la répartition aléatoire, les patients avaient reçu une dose stable de corticostéroïde en inhalation ou d'autres traitements d'entretien de l'asthme pendant au moins 4 semaines, et présentaient une gravité de la maladie qui justifiait un traitement au moyen d'un CSI ± BALA.

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur l'innocuité et l'efficacité de ZENHALE® (FM/F) dans le traitement de l'asthme

Numéro de l'étude	Protocole <ul style="list-style-type: none"> ○ Durée ● Paramètres d'évaluation primaires 	Posologie	Nombre de sujets	Population de sujets <ul style="list-style-type: none"> ● Tranche d'âge (âge moyen) ● Hommes/femmes ● VEMS moyen/VEMS moyen prédit au départ en pourcentage
P04073	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Groupes parallèles Contrôlée par placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 semaines ● Variation entre la valeur initiale et celle de la 12^e semaine de l'ASC_(0-12 h) du VEMS ● Détériorations de l'asthme cliniquement établies ou diminution de la fonction pulmonaire 	FM/F 50/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	182	Adultes et adolescents souffrant d'asthme persistant et ayant déjà été traités au moyen de CSI à faibles doses <ul style="list-style-type: none"> ● 12-79 (38) ● 333/413 ● 2,50 L/75 %
		FM à 50 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	188	
		F à 5 mcg : 2 inhalations, 2 fois par jour	188	
		Placebo : 2 inhalations, 2 fois par jour	188	
		Total = 746		
P04334	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Groupes parallèles Contrôlée par placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 semaines ● Variation entre la valeur initiale et celle de la 12^e semaine de l'ASC_(0-12 h) du VEMS ● Détériorations de l'asthme cliniquement établies ou diminution de la fonction pulmonaire 	FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	191	Adultes et adolescents souffrant d'asthme persistant et ayant déjà été traités au moyen de CSI à doses modérées <ul style="list-style-type: none"> ● 12-76 (42) ● 321/460 ● 2,33 L/73 %
		FM à 100 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	192	
		F à 5 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	202	
		Placebo : 2 inhalations, 2 fois par jour	196	
Total = 781				
P04431	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Groupes parallèles Non contrôlée par placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 semaines ● Variation entre la valeur initiale et celle de la 12^e semaine de l'ASC_(0-12 h) du VEMS 	FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	233	Adultes et adolescents souffrant d'asthme persistant et ayant déjà été traités au moyen de CSI à doses élevées <ul style="list-style-type: none"> ● 12-84 (48) ● 319/409 ● 2,05 L/66 %
		FM/F 200/5 en aérosol--doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	255	
		FM à 200 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	240	
		Total = 728		

FM/F = furoate de mométasone/fumarate de formotérol en association (ZENHALE®); FM = furoate de mométasone; F = fumarate de formotérol; CSI = corticostéroïde en inhalation.

Résultats des études

L'efficacité supérieure de ZENHALE[®] comparativement au furoate de mométasone, au fumarate de formotérol et au placebo a été démontrée pour tous les paramètres d'évaluation primaires mesurant la fonction pulmonaire et les détériorations de l'asthme.

Paramètres d'évaluation primaires

La variation entre la valeur initiale et celle de la 12^e semaine de l'ASC_(0-12 h) du VEMS constituait une covariable principale d'évaluation de l'efficacité lors des études P04073 et P04334 et la principale variable de l'efficacité dans l'étude P04431. Les détériorations de l'asthme cliniquement établies ou la diminution de la fonction pulmonaire étaient l'autre covariable principale de l'évaluation de l'efficacité dans le cadre des études P04073 et P04334.

Au cours des deux études de 26 semaines (P04073 et P04334), chez les patients traités au moyen de ZENHALE[®] 50/5 ou 100/5, l'amélioration de l'ASC moyenne du VEMS par rapport aux valeurs initiales a été significativement supérieure sur le plan statistique à celle observée chez les patients traités avec le furoate de mométasone (le principal traitement de comparaison) et dans le groupe placebo, à la 12^e semaine ($p \leq 0,001$ pour les deux). Cette amélioration s'est prolongée jusqu'à la 26^e semaine.

Dans une étude de 12 semaines (P04431) menée chez des sujets atteints d'asthme persistant et ayant déjà manifesté des détériorations de l'asthme cliniquement établies ou une diminution de la fonction pulmonaire, on a observé, chez les patients traités au moyen de ZENHALE[®] 100/5 et ZENHALE[®] 200/5, une amélioration supérieure de l'ASC moyenne du VEMS statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales, comparativement aux patients traités avec le furoate de mométasone à raison de 200 mcg ($p < 0,001$). Les patients recevant ZENHALE[®] 200/5 ont présenté, par rapport aux mesures de départ, une amélioration numérique des mesures de VEMS en série supérieure à celle des patients recevant ZENHALE[®] 100/5 pendant toute la période de traitement de 12 semaines.

Tableau 6 – Résultats du programme évaluant l'efficacité clinique de ZENHALE[®] (FM/F) mesurée par l'ASC_(0-12 h) du VEMS (VEMS MOYEN sur 12 heures en litres^a et ASC du VEMS en litres [L] x heures [h])

Groupe de traitement	N ^b	Variation entre les valeurs initiales et celles à la 12 ^e semaine			Valeurs p significatives (FM/F vs autres volets de traitement)
		ASC _(0-12 h) moyenne du VEMS en litres (variation par rapport aux valeurs initiales en %) ^a	ASC _(0-12 h) du VEMS en L x h		
			Variation vs valeurs initiales	Différence par rapport au FM/F	
P04073					
FM/F 50/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	155	0,33 L (13,8 %)	4,00	–	–
FM à 50 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	156	0,21 L (9,0 %)	2,53	1,47	FM/F vs FM, p = 0,001
F à 5 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	146	0,32 L (12,3 %)	3,83	0,17	n. s.
Placebo : 2 inhalations 2 fois par jour	129	0,09 L (4,1 %)	1,11	2,89	FM/F vs placebo, p < 0,001

Groupe de traitement	N ^b	Variation entre les valeurs initiales et celles à la 12 ^e semaine			Valeurs p significatives (FM/F vs autres volets de traitement)
		ASC _(0-12 h) moyenne du VEMS en litres (variation par rapport aux valeurs initiales en %) ^a	ASC _(0-12 h) du VEMS en L x h		
			Variation vs valeurs initiales	Différence par rapport au FM/F	
P04334					
FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	166	0,26 L (11,7 %)	3,11	–	–
FM à 100 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	169	0,11 L (5,7 %)	1,30	1,81	FM/F vs FM, p < 0,001
F à 5 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	135	0,16 L (8,5 %)	1,93	1,18	n. s.
Placebo : 2 inhalations 2 fois par jour	128	0,05 L (3,9 %)	0,57	2,54	FM/F vs placebo, p < 0,001
P04431					
FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	204	0,30 L (14,4 %)	3,59	–	–
FM/F 200/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	231	0,35 L (16,8 %)	4,19	–	–
FM à 200 mcg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	211	0,17 L (7,6 %)	2,04	1,55 2,15	FM/F 100/5 vs FM, p < 0,001 FM/F 200/5 vs FM, p < 0,001

FM/F = furoate de mométasone/fumarate de formotérol en association (ZENHALE®); FM = furoate de mométasone; F = fumarate de formotérol; VEMS = volume expiratoire maximal (L) par seconde; ASC = aire sous la courbe; n. s. = non significatif

^a VEMS moyen sur 12 heures en litres = ASC_(0-12 h) du VEMS en L x heures divisé par l'intervalle d'évaluation sérielle de 12 heures

^b N est le nombre de sujets présentant des données pendant 12 semaines.

Lors des études P04073 et P04334, un nombre significativement moins important sur le plan statistique de détériorations d'asthme cliniquement établies ou de diminution de la fonction pulmonaire a été observé chez les patients recevant ZENHALE® 50/5 ou 100/5 que chez les patients ayant reçu le formotérol (le traitement de comparaison principal) ou le placebo (p < 0,001). De même, chez les patients ayant reçu ZENHALE® 50/5 ou 100/5, le délai jusqu'à la première détérioration d'asthme cliniquement établie ou diminution de la fonction pulmonaire était plus long que celui observé chez les patients ayant reçu le formotérol (le traitement de comparaison principal) ou le placebo (p < 0,001). Les résultats sont présentés de façon détaillée au tableau 7.

Tableau 7 – Résultats sur les détériorations de l'asthme (détérioration de l'asthme cliniquement établie ou diminution de la fonction pulmonaire)

Étude P04073				
Détériorations de l'asthme N (%)	FM/F en aérosol-doseur à 100/10 mcg 2 f.p.j. n = 182	FM en aérosol-doseur à 100 mcg 2 f.p.j. n = 188	F en aérosol-doseur à 10 mcg 2 f.p.j. n = 188	Placebo n = 188
Premières détériorations de l'asthme*	30 (16,5 %)	53 (28,2 %)	84 (44,7 %)	86 (45,7 %)
Diminution du VEMS**	6 (3,3 %)	14 (7,4 %)	28 (14,9 %)	30 (16,0 %)
Diminution du DEP ⁺⁺	23 (12,6 %)	36 (19,1 %)	46 (24,5 %)	43 (22,9 %)

Étude P04073				
Détériorations de l'asthme N (%)	FM/F en aérosol-doseur à 100/10 mcg 2 f.p.j. n = 182	FM en aérosol-doseur à 100 mcg 2 f.p.j. n = 188	F en aérosol-doseur à 10 mcg 2 f.p.j. n = 188	Placebo n = 188
Traitement aux urgences	0	0	2 (1,1 %)	1 (0,5 %)
Hospitalisation	0	0	0	0
Traitement au moyen d'antiasthmatiques exclus de l'étude [§]	2 (1,1 %)	4 (2,1 %)	15 (8,0 %)	15 (8,0 %)
Étude P04334				
Détériorations de l'asthme N (%)	FM/F en aérosol-doseur à 200/10 mcg 2 f.p.j. n = 192	FM en aérosol-doseur à 200 mcg 2 f.p.j. n = 192	F en aérosol-doseur à 10 mcg 2 f.p.j. n = 202	Placebo n = 196
Premières détériorations de l'asthme*	58 (30 %)	65 (34 %)	109 (54 %)	109 (56 %)
Diminution du VEMS**	18 (9 %)	19 (10 %)	31 (15 %)	41 (21 %)
Diminution du DEP ⁺⁺	37 (19 %)	41 (21 %)	62 (31 %)	61 (31 %)
Traitement aux urgences	0	1 (< 1 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)
Hospitalisation	1 (< 1 %)	0	0	0
Traitement au moyen d'antiasthmatiques exclus de l'étude [‡]	2 (1 %)	4 (2 %)	17 (8 %)	8 (4 %)

* Ne comprend que la première occurrence de détérioration de l'asthme cliniquement établie ou de diminution de la fonction pulmonaire pour chaque patient. Les patients pouvaient avoir présenté plus d'un événement défini comme critère le jour de l'événement.

** Diminution du VEMS absolu sous la limite de stabilité de la période de traitement (définie comme 80 % de la moyenne des deux mesures préalables de VEMS, prises 30 minutes et immédiatement avant la première dose de médicament de l'étude à répartition aléatoire).

⁺⁺ Diminution du débit expiratoire de pointe (DEP) au matin ou en soirée sur deux jours consécutifs ou plus sous la limite de stabilité de la période de traitement (définie comme 70 % du DEP au matin ou en soirée, obtenu au cours des sept derniers jours de la période préliminaire).

[§] Trente-quatre patients ont reçu des glucocorticostéroïdes à action générale; 1 patient du groupe F en aérosol-doseur à 10 mcg 2 f.p.j. et 1 patient du groupe placebo ont reçu des médicaments autres que des glucocorticostéroïdes à action générale.

[‡] Trente patients ont reçu des glucocorticostéroïdes à action générale; 1 patient du groupe F en aérosol-doseur à 10 mcg 2 f.p.j. a reçu des médicaments autres que des glucocorticostéroïdes à action générale.

Paramètres d'évaluation secondaires

Études P04073 et P04334 : Une amélioration importante sur le plan clinique a été observée d'après les réponses au questionnaire sur la qualité de vie en présence d'asthme (mesurée par l'AQLQ(S) ou *Asthma Quality of Life Questionnaire* 12+) et au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (mesurée par l'ACQ ou *Asthma Control Questionnaire*) chez les patients recevant ZENHALE[®] 50/5 ou 100/5, comparativement aux patients recevant le placebo. Au terme de l'étude, les patients recevant ZENHALE[®] 50/5 ou 100/5 présentaient une amélioration importante sur le plan clinique de leur qualité de vie, particulièrement en ce qui concerne l'asthme, comparativement aux patients sous placebo avec une différence observée de 0,62 point (IC à 95 %, 0,44 à 0,81) ou de 0,50 point (IC à 95 %, 0,32 à 0,68), respectivement, selon les réponses au questionnaire AQLQ(S) 12+. Les patients recevant ZENHALE[®] 50/5 ou 100/5 étaient plus

susceptibles de connaître une bonne maîtrise de leur asthme à la fin de l'étude que les patients recevant le placebo (la différence observée était de 0,60 point [IC à 95 %, 0,43 à 0,78] ou de 0,54 point [IC à 95 %, 0,39 à 0,70] respectivement, selon les réponses au questionnaire ACQ).

Chez les patients ayant reçu ZENHALE® 50/5 ou 100/5, la réduction de la proportion des nuits marquées par des réveils nocturnes dus à l'asthme ayant nécessité le recours à un bêta₂-agoniste à courte durée d'action au cours de la durée du traitement de 26 semaines, a été significativement supérieure sur le plan statistique à celle observée chez les patients sous placebo (le traitement de comparaison principal) et chez ceux traités au moyen du fumarate de formotérol ($p \leq 0,035$).

Chez les patients ayant reçu ZENHALE® 50/5 ou 100/5, une amélioration du DEP significative sur le plan statistique a été notée avant la dose matinale comparativement à celle observée chez les patients de tous les autres groupes de traitement, au terme de l'étude ($p \leq 0,007$ et $p \leq 0,008$, respectivement).

Les patients ayant reçu ZENHALE® 50/5 ou 100/5 montraient une diminution significative sur le plan statistique de l'utilisation d'un traitement de secours par un bêta₂-agoniste à courte durée d'action et une diminution des symptômes de l'asthme comparativement aux patients sous placebo (le traitement de comparaison principal), au terme de l'étude ($p \leq 0,004$).

Tachyphylaxie

Après l'administration de la dose initiale de ZENHALE® 50/5, 100/5 et 200/5, le VEMS mesuré au départ (jour 1) s'est amélioré de façon marquée au cours de la première semaine de traitement et a continué de s'améliorer au cours des 12 et des 26 semaines de traitement dans le cadre des trois études. Aucune réduction de l'effet bronchodilatateur sur 12 heures n'a été observée lors du traitement au moyen de ZENHALE® 50/5, 100/5 ou 200/5, selon les mesures du VEMS effectuées après 12 et 26 semaines.

Enfants âgés de 5 ans à moins de 12 ans

L'efficacité de ZENHALE® a été mise en évidence lors d'une étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par comparateur actif dans le cadre de laquelle on a comparé ZENHALE® à 50 mcg/5 mcg ($n = 91$) au furoate de mométasone à 50 mcg sous forme d'aérosol-doseur ($n = 90$) chez 181 patients âgés de 5 à moins de 12 ans souffrant d'asthme, dont la maladie avait été adéquatement maîtrisée au moyen d'une association CSI/BALA pendant au moins 4 semaines et qui n'avaient présenté aucune aggravation des symptômes d'asthme pendant une période préliminaire de deux semaines sous furoate de mométasone en aérosol-doseur, à raison de 100 mcg. Les résultats des paramètres principaux ont révélé que la variation entre la valeur initiale et celle de la 12^e semaine du VEMS (% de la valeur prédite 60 minutes après la dose matinale) était statistiquement significative (5,21; $p < 0,001$) chez les patients recevant ZENHALE® à raison de 50 mcg/5 mcg par rapport à ceux traités au moyen du furoate de mométasone en aérosol-doseur, à raison de 50 mcg. L'effet bronchodilatateur produit par ZENHALE® à 50 mcg/5 mcg par rapport à celui du furoate de mométasone à raison de 50 mcg, sous forme d'aérosol-doseur, était significatif dès la première évaluation après 5 minutes et s'est maintenu 4 heures après l'administration de la dose. Ces effets bénéfiques ont pu être observés dès l'administration de la première dose et se sont maintenus jusqu'à la semaine 12.

Étude d'innocuité post-commercialisation portant sur ZENHALE® 200/5 et 100/5

Cette étude de 26 semaines, à double insu et à répartition aléatoire, a évalué 11 729 patients, âgés de 12 ans et plus, qui ont été répartis de façon aléatoire 1:1 pour recevoir au moins une dose de ZENHALE® (100 mcg/5 mcg ou 200 mcg/5 mcg) ou de furoate de mométasone en monothérapie (100 mcg ou 200 mcg), chacun étant administré à raison de 2 inhalations deux fois par jour en aérosol-doseur. Tous les patients avaient un diagnostic d'asthme persistant depuis au moins un an et avaient reçu une dose stable d'un traitement d'entretien de l'asthme pendant au moins 4 semaines avant la répartition aléatoire. La dose de corticostéroïde en inhalation attribuée était fondée sur la gravité de la maladie des patients, en tenant compte de leur traitement antiasthmatique antérieur et du niveau actuel de maîtrise de l'asthme. Les patients avaient également des antécédents d'une à quatre exacerbations de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou une utilisation de corticostéroïdes par voie orale entre 4 et 52 semaines avant la répartition aléatoire, ce qui indique un risque futur d'exacerbation de l'asthme. Les traitements d'entretien de l'asthme antérieurs ont été interrompus lors de la répartition aléatoire. Un large éventail de sujets asthmatiques avec différents niveaux de traitement et de maîtrise préalable de l'asthme a été représenté. Tous les groupes de traitement étaient équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques de base : l'âge des patients variait de 12 à 88 ans (âge médian de 47 ans) et ils étaient composés à 66 % de femmes et à 77 % de personnes de race blanche.

Le principal paramètre d'innocuité, un composite d'événements graves liés à l'asthme, définis comme des hospitalisations (≥ 24 heures de séjour), des intubations (endotrachéales) et des décès jugés par un comité indépendant comme étant liés à l'asthme, a été évalué selon le délai de survenue du premier événement. La non-infériorité de ZENHALE® par rapport au furoate de mométasone en monothérapie a été démontrée sur la base de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de risque inférieur à 2,0 (tableau 8), ce qui indique que l'ajout de formotérol au furoate de mométasone (ZENHALE®) n'augmente pas le risque d'événements graves liés à l'asthme. Les 71 (0,6 %) événements graves liés à l'asthme ont tous été des hospitalisations; aucune intubation (endotrachéale) ni aucun décès lié à l'asthme n'ont été observés. Le taux d'événements graves liés à l'asthme dans le sous-groupe des adolescents (de 12 à 17 ans) était conforme à celui de l'ensemble de la population. Six (0,6 %) événements graves liés à l'asthme sont survenus chez les 1 037 adolescents, dont 2 (0,4 %) dans le groupe ZENHALE® et 4 (0,7 %) dans le groupe furoate de mométasone utilisé en monothérapie.

Tableau 8 – Résultats du principal critère d'innocuité : délai de survenue du premier événement grave lié à l'asthme et ses composantes

	ZENHALE® n (%)	Furoate de mométasone n (%)	Total n (%)	ZENHALE® par rapport au furoate de mométasone
Nombre de sujets	5868	5861	11 729	Rapport de risque [†] (IC à 95 %)
Composite de tous les premiers événements graves liés à l'asthme*	39 (0,66)	32 (0,55)	71 (0,6)	1,22 (0,76 à 1,94)
Hospitalisation liée à l'asthme	39 (0,66)	32 (0,55)	71 (0,6)	--
Intubation liée à l'asthme	0	0	0	--
Décès lié à l'asthme	0	0	0	--
Résultats fournis pour tous les patients répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins une dose de ZENHALE® (100 mcg/5 mcg et 200 mcg/5 mcg, 2 inhalations, 2 fois par jour) ou de furoate de mométasone (100 mcg et 200 mcg, 2 inhalations, 2 fois par jour). * Pour un sujet donné, le premier événement grave lié à l'asthme désigne le premier événement jugé pour chaque sujet. [†] Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox avec covariables de traitement (ZENHALE® par rapport au furoate de mométasone) et le dosage de corticostéroïde en inhalation (100 mcg par rapport à 200 mcg), selon le traitement.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Des études pharmacologiques non cliniques ont été effectuées sur chacun des ingrédients actifs. Les résultats des études non cliniques n'ont montré aucun effet toxique exclusif lié à l'association ZENHALE[®] ni aucun signe d'interactions pharmacodynamiques. Les résultats ont été conformes à ceux obtenus avec chacun des composants.

Chez l'humain

Des études cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique portant sur le furoate de mométasone/formotérol en aérosol-doseur indiquent que les données relatives aux préparations de poudre sèche pour inhalation à base d'un seul composant sont pertinentes pour avoir une meilleure compréhension du rendement du produit d'association et, par conséquent, de son innocuité et de son efficacité. Lorsqu'on l'a comparé à chacun de ses composants, il a été établi que ZENHALE[®] administré en aérosol-doseur était sûr et bien toléré et n'était pas associé à de nouveaux problèmes d'innocuité ou à de nouveaux événements indésirables.

Une étude croisée portant sur l'administration de doses uniques à des sujets en bonne santé (P03658) a confirmé qu'aucune interaction pharmacocinétique significative n'est survenue entre le furoate de mométasone et le formotérol lorsqu'ils sont administrés en concomitance par l'aérosol-doseur (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour des renseignements plus détaillés).

Innocuité générale : Lors d'une étude croisée, à double insu, contrôlée par placebo et portant sur l'administration de doses uniques à 25 patients souffrant d'asthme, on a comparé le traitement au moyen d'une seule dose de 10 mcg de fumarate de formotérol en association avec 100 mcg ou 400 mcg de furoate de mométasone sous forme de ZENHALE[®] 50/5 ou 200/5, à 10 mcg de fumarate de formotérol en aérosol-doseur, soit 12 mcg de fumarate de formotérol en inhalateur de poudre sèche (dose nominale de fumarate de formotérol libérant 10 mcg) ou au placebo. Le degré de bronchodilatation 12 heures après l'administration de ZENHALE[®] a été comparable à celui noté avec le fumarate de formotérol administré seul en aérosol-doseur ou en inhalateur de poudre sèche.

Des ECG ont été menés et des prélèvements d'échantillons sanguins ont été réalisés pour les analyses du glucose et du potassium avant et après l'administration de la dose. On n'a pas observé de tendance à la baisse des taux sériques de potassium; les valeurs se situaient dans l'intervalle normal et semblaient similaires pour tous les traitements au cours de la période de 12 heures. La glycémie moyenne semblait similaire dans tous les groupes pour chaque temps de mesure et aucune variation de ces valeurs n'a présenté un problème clinique. Aucun signe probant d'hypokaliémie ou d'hyperglycémie importante n'a été relevé en réponse au traitement avec le formotérol.

Aucune variation pertinente de la fréquence cardiaque n'a été observée au cours de cette étude sur ZENHALE[®]. Aucun des patients n'a présenté un intervalle QTcB (intervalle QTc corrigé par la formule de Bazett) ≥ 500 ms au cours du traitement. Il n'y a eu aucune autre anomalie ni modification importante sur le plan clinique des données de l'ECG.

Lors d'une étude croisée portant sur l'administration de doses uniques à 24 sujets en bonne santé, l'administration d'une seule dose de fumarate de formotérol à 10, à 20 ou à 40 mcg en association avec 400 mcg de furoate de mométasone, sous forme de ZENHALE[®], a été utilisée pour évaluer l'innocuité (modifications de l'ECG et du taux sanguin de potassium et de la glycémie). Les ECG et les analyses des échantillons sanguins visant à déterminer la glycémie et les taux de potassium ont été effectuées au départ et après l'administration de la dose. Une diminution du taux sérique moyen de potassium était similaire dans les trois groupes de traitement (environ 0,3 mmol/L) et les valeurs se situaient dans l'intervalle normal. Aucune tendance pertinente à la hausse des valeurs moyennes de la glycémie n'a été observée. Aucune variation pertinente de la fréquence cardiaque n'a été observée au cours de cette étude sur ZENHALE[®]. Aucun des sujets n'a présenté un intervalle QTcB > 500 ms au cours du traitement.

Cinq études contrôlées par placebo et par traitement actif (durées de 12, de 26 et de 52 semaines) ont évalué 3 381 patients de 12 ans ou plus souffrant d'asthme. Aucune variation cliniquement significative des valeurs de potassium et de glucose n'a été observée chez les patients recevant ZENHALE[®]. Les effets de ZENHALE[®] sur la fréquence cardiaque/la fréquence du pouls et la tension artérielle ont été comparables à ceux des composants individuels, le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol. Il n'y a eu aucune variation des signes vitaux et des paramètres de l'ECG pouvant laisser supposer un effet du traitement ni aucune autre anomalie significative sur le plan clinique à l'ECG chez les patients recevant ZENHALE[®].

Effets sur l'axe HHS (population adulte) : Les effets du furoate de mométasone en inhalation, administré sous forme de ZENHALE[®], sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de deux études cliniques menées chez des patients souffrant d'asthme. On a évalué la fonction de l'axe HHS par la mesure de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures. Bien que ces études aient été effectuées au su, et ne comprenaient qu'un petit nombre de sujets par groupe de traitement, les résultats regroupés ont montré une suppression de l'ASC des taux plasmatiques de cortisol sur 24 h avec ZENHALE[®] à 200 mcg/5 mcg comparativement au groupe placebo, ce qui est conforme aux effets généraux connus des corticostéroïdes en inhalation.

Lors d'une étude au su, contrôlée par placebo et par traitement actif, d'une durée de 42 jours, 60 patients âgés de 18 ans ou plus souffrant d'asthme ont été répartis au hasard pour recevoir deux inhalations deux fois par jour de l'un des traitements suivants : ZENHALE[®] 100/5, ZENHALE[®] 200/5, association propionate de fluticasone/xinafoate de salmétérol à 250 mcg/25 mcg ou le placebo. Au 42^e jour, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de l'ASC_(0-24 h) du taux de cortisol plasmatique était inférieure de 8 % pour le groupe traité au moyen de ZENHALE[®] 100/5 (n = 13), de 22 % pour celui traité au moyen de ZENHALE[®] 200/5 (n = 15) et de 34 % pour celui recevant l'association propionate de fluticasone/xinafoate de salmétérol à 250 mcg/25 mcg (n = 16), comparativement au groupe sous placebo.

Lors d'une étude d'innocuité de 52 semaines, on a effectué une analyse principale de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures chez 57 patients souffrant d'asthme qui ont reçu 2 inhalations deux fois par jour de ZENHALE[®] 100/5, de ZENHALE[®] 200/5, de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 125/25 ou de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 250/25. À la 52^e semaine, l'ASC_(0-24 h) moyenne du taux plasmatique de cortisol était inférieure de 2,2 %, de 29,6 %, de 16,7 % et de 32,2 % à celle mesurée initialement pour le groupe traité au

moyen de ZENHALE[®] 100/5 (n = 18), celui traité au moyen de ZENHALE[®] 200/5 (n = 20), celui traité au moyen de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 125/25 (n = 8) et celui traité au moyen de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 250/25 (n = 11), respectivement.

Effets sur l'axe HHS (population pédiatrique) : Les effets du furoate de mométasone administré au moyen d'un inhalateur de poudre sèche sur la fonction surrénalienne d'enfants ont été évalués dans le cadre d'une étude clinique à double insu, avec répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par placebo, menée auprès de 50 enfants âgés de 6 à 11 ans souffrant d'asthme à qui on a administré du furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche à raison de 100 mcg deux fois par jour, 200 mcg deux fois par jour et 400 mcg deux fois par jour pendant 29 jours. On a évalué la fonction de l'axe HHS par la mesure de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 12 heures et au moyen du dosage du cortisol libre urinaire sur 24 heures. L'écart moyen par rapport au placebo (n = 7) chez les patients ayant reçu le furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche à raison de 100 mcg deux fois par jour (n = 12), 200 mcg deux fois par jour (n = 12) et 400 mcg deux fois par jour (n = 11) était de 3,4 mcg•h/dL, -16,0 mcg•h/dL et -17,9 mcg•h/dL, respectivement.

TOXICOLOGIE

La toxicité observée lors des études sur des animaux portant sur le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol, administrés en association, sous forme de ZENHALE[®], ou séparément, consistait en des effets associés à une activité pharmacologique exagérée.

Études de toxicité

Espèces	Voie d'administration	Rapport de dose de ZENHALE [®]	Durée
Rats	Inhalation	50:5 et 200:5	2 semaines et 13 semaines
Chiens	Inhalation	50:5 et 200:5	2 semaines et 13 semaines

Lors d'études de toxicité par inhalation d'une durée de 2 et de 13 semaines menées chez des rats et des chiens et au cours desquelles on a utilisé les préparations contenant l'association furoate de mométasone et fumarate de formotérol dihydraté dans les proportions 50:5 et 200:5, tous les résultats ont été conformes aux effets toxiques auxquels on pourrait s'attendre de chacun des médicaments actifs. Aucun effet toxique nouveau ou additif n'a été observé ni d'interaction pharmacocinétique après l'administration concomitante de furoate de mométasone et de fumarate de formotérol.

ZENHALE[®] contient du furoate de mométasone et du fumarate de formotérol; par conséquent, les données sur la mutagénicité, la carcinogénicité et les effets toxiques sur la reproduction de chaque composant décrit ci-dessous s'appliquent à ZENHALE[®].

Il n'y a pas eu d'étude portant précisément sur la mutagenèse, la carcinogenèse et les effets toxiques sur la reproduction relatifs à ZENHALE[®].

Mutagenèse

Furoate de mométasone

Le furoate de mométasone n'a pas exercé d'effet mutagène lors du test des lymphomes de la souris et du test biologique de mutagenèse du microsome mammifère/*Salmonella/Escherichia coli*. Aux doses cytotoxiques seulement, le furoate de mométasone a entraîné *in vitro* une augmentation des aberrations chromosomiques dans les cultures de cellules ovariennes de hamsters chinois au cours de la phase sans activation, sauf en présence de la fraction S9 du foie de rat. Toutefois, le furoate de mométasone n'a pas induit d'aberrations chromosomiques *in vitro* lors du test d'aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamsters chinois ou du test *in vivo* du micronoyau sur les érythrocytes de la moelle osseuse de la souris, du test de clastogénicité dans la moelle osseuse du rat et du test de clastogénicité des cellules germinales de souris mâles. Le furoate de mométasone n'a pas non plus induit une synthèse d'ADN non programmée *in vivo* dans les hépatocytes du rat. La découverte de simples aberrations chromosomiques au cours de la phase sans activation dans le test sur les cellules ovariennes de hamsters chinois serait liée à la cytotoxicité, mais elle n'aurait pas une valeur importante dans l'évaluation du risque associé au furoate de mométasone en raison des résultats négatifs obtenus au cours de la phase S9 de ce test, des résultats négatifs dans un deuxième test d'aberrations chromosomiques *in vitro* (test sur des cellules pulmonaires de hamsters chinois) et des résultats négatifs dans trois tests d'aberrations chromosomiques *in vivo*.

Fumarate de formotérol

Les tests de mutagenèse couvrant un vaste éventail de paramètres d'évaluation expérimentaux ont été menés. Aucun effet génotoxique n'a été décelé dans l'un ou l'autre des tests *in vitro* ou *in vivo* qui ont été réalisés.

Carcinogénèse

Furoate de mométasone

Lors d'une étude de carcinogénèse d'une durée de deux ans menée chez des rats Sprague Dawley, le furoate de mométasone n'a été associé à aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs à des doses inhalées allant jusqu'à 67 mcg/kg (approximativement 8 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez les adultes, d'après l'ASC, et 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez les enfants, d'après le calcul en mcg/m²). Lors d'une étude de carcinogénèse d'une durée de 19 mois sur des souris suisses CD-1, le furoate de mométasone n'a été associé à aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs à des doses inhalées allant jusqu'à 160 mcg/kg (approximativement 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez les adultes, d'après l'ASC, et 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez les enfants, d'après le calcul en mcg/m²).

À la lumière de ces résultats et de l'absence de potentiel mutagène, on peut conclure que l'administration du furoate de mométasone à des doses thérapeutiques ne comporte pas de risque carcinogène.

Fumarate de formotérol

Des études de deux ans réalisées sur des rats et des souris n'ont montré aucun potentiel carcinogène.

Chez des souris mâles ayant reçu des doses très élevées, une légère augmentation de l'incidence de tumeurs surrenaliennes sous-capsulaires bénignes a été notée. Toutefois, ce résultat n'a pas été observé dans une deuxième étude sur la souris chez qui le médicament était administré dans les aliments, au cours de laquelle sont survenus des changements pathologiques à des doses élevées qui consistaient en une incidence accrue des tumeurs bénignes du muscle lisse dans les voies génitales des femelles et, également, la présence de tumeurs hépatiques chez les deux sexes. Les tumeurs du muscle lisse sont un effet connu des bêta-agonistes administrés à doses élevées à des rongeurs.

Deux études sur des rats, couvrant différents intervalles de doses, ont montré une augmentation des léiomyomes mésovariens. Ces néoplasmes bénins sont habituellement associés à des traitements prolongés chez des rats recevant de fortes doses de médicaments ciblant les récepteurs bêta₂-adrénergiques. On a également observé une augmentation de l'incidence de kystes ovariens et de tumeurs bénignes de la granulosa et de la thèque; chez la rate, les bêta-agonistes sont reconnus pour exercer des effets sur l'ovaire qui sont fort probablement propres aux rongeurs. Lors de la première étude au cours de laquelle des doses plus élevées ont été utilisées, la présence d'autres types de tumeurs a été observée, mais l'incidence de ces tumeurs était comparable à celles enregistrées chez des populations témoins lors d'études antérieures; de plus, ces tumeurs n'ont pas été observées dans l'étude utilisant des doses plus faibles.

À la dose la plus faible utilisée au cours de la deuxième étude chez le rat, aucune augmentation statistiquement significative des incidences des tumeurs n'a été observée, bien que cette dose ait entraîné une exposition générale dix fois plus élevée que l'exposition à laquelle on pourrait s'attendre de la dose maximale recommandée de formotérol chez l'humain.

Effets toxiques sur la reproduction

Furoate de mométasone

Lors d'études portant sur la fonction reproductrice, le furoate de mométasone administré par voie sous-cutanée a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 7,5 mcg/kg. Le furoate de mométasone à une dose de 15 mcg/kg a entraîné une gestation prolongée et un travail prolongé et difficile, ainsi qu'une réduction de la survie chez les petits et une baisse du poids corporel ou du gain de poids. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

Fumarate de formotérol

Les études portant sur la reproduction chez le rat n'ont pas révélé d'altération de la fertilité à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 3 mg/kg (soit environ 1 000 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez l'humain, d'après le calcul en mg/m²).

Tératogenèse

Tout comme d'autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone exerce des effets tératogènes chez les rongeurs et les lapins. Des études de tératologie ont été menées chez des rats, des souris et des lapins en utilisant les voies orale, topique et/ou sous-cutanée. Les effets notés ont été une

hernie ombilicale chez les rats, une fissure palatine chez les souris et une agénésie de la vésicule biliaire, une hernie ombilicale et une flexion des pattes avant chez les lapins. Des réductions du gain de poids maternel et des effets sur la croissance des fœtus (poids du fœtus plus faible et/ou ossification retardée) ont également été observés chez les rats, les lapins et les souris, et le taux de survie était réduit chez les petits de la souris.

Lors d'une étude de tératologie portant sur des doses de 700 mcg/kg administrées par voie orale à des lapins, on a observé des incidences accrues de résorption et de malformation, y compris une fissure palatine et/ou une malformation crânienne (hydrocéphalie ou tête bombée). Un arrêt de la gestation a été observé chez la plupart des lapines ayant reçu des doses de 2 800 mcg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de ^{PR}FORADIL* (fumarate de formotérol en gélules de poudre sèche pour inhalation).
2. Monographie d'^{PR}ASMANEX[®] Twisthaler*[®] (furoate de mométasone en inhalateur de poudre sèche).
3. Meltzer E et al. Low-dose Mometasone Furoate/Formoterol Therapy: Efficacy and Safety Findings from a Study Investigating a New Combination Therapy in Subjects Whose Asthma was Inadequately Controlled Using Low-Dose Inhaled Corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):AB196.
4. Nathan R et al. Twenty-Six-Week Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol 200/10 µg Combination Treatment in Persistent Asthmatics Previously Uncontrolled on Medium-Dose Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Proceedings.* 2010;31(4):269-279.
5. Weinstein S et al. Twelve-Week Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol 200/10 mcg and 400/10 mcg Combination Treatments in Patients With Persistent Asthma Previously Receiving High-Dose Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):280-289.
6. Maspero J et al. Long-Term Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Combination for Treatment of Patients With Persistent Asthma. *Journal of Asthma.* 2010;47(10):1106-1115.
7. Bernstein et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2011;7:21.
8. Weinstein et al. Serious Asthma Events With Mometasone Furoate Plus Formoterol Compared With Mometasone Furoate. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1395-1402.
9. Weinstein CLJ, Gates D, Zhang X, Varnell T, Mok W, Vermeulen JH, Amar NJ, Jain N. A Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of a pediatric dose of mometasone furoate (MF) with and without formoterol for persistent asthma. *Pediatric Pulmonology* 2020; doi: 10.1002/ppul.24667.

* Les autres marques de commerce sont détenues par leur(s) propriétaire(s) respectif(s).

**PARTIE III :
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

ZENHALE®

furoate de mométasone et fumarate de formotérol
dihydraté en aérosol pour inhalation

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de ZENHALE® qui a été publiée lorsque la vente du médicament a été approuvée au Canada. Il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZENHALE®. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit ZENHALE® pour aider à maîtriser votre asthme.

ZENHALE® est utilisé deux fois par jour chez les personnes asthmatiques âgées de 5 ans ou plus qui ont besoin d'un traitement contre l'asthme et dont le médecin recommande un traitement associatif. ZENHALE® n'est pas un médicament de secours. Votre médecin devrait vous prescrire un médicament de secours. Prenez votre médicament de secours si des symptômes d'asthme se manifestent soudainement.

ZENHALE® est indiqué chez les patients dont l'asthme :

- n'est pas adéquatement maîtrisé à l'aide d'autres médicaments antiasthmatiques préventifs;
- est suffisamment grave pour que le médecin recommande l'instauration d'un traitement composé de deux médicaments antiasthmatiques.

Ce médicament est pour **vous**. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne donnez jamais ce médicament à une autre personne, même si elle présente les mêmes symptômes que vous, car il pourrait se révéler nuisible.

Les effets de ce médicament

ZENHALE® contient deux médicaments, soit le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol dihydraté.

- Le furoate de mométasone est un corticostéroïde (CSI pour corticostéroïde en inhalation). Les corticostéroïdes sont indiqués pour prévenir les crises d'asthme en raison de leur effet anti-inflammatoire (réduction de l'enflure et de l'irritation de la paroi des étroits conduits aériens des poumons, ce qui soulage les difficultés respiratoires).
- Le fumarate de formotérol dihydraté est un bronchodilatateur à longue durée d'action (BALA). Les bronchodilatateurs favorisent le maintien de la dilatation des conduits aériens des poumons. Ce médicament facilite la respiration en permettant la relaxation des spasmes musculaires dans les conduits aériens des poumons. Son effet dure 12 heures.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Ne prenez pas ZENHALE®

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au furoate de mométasone, au fumarate de formotérol dihydraté ou à n'importe lequel des ingrédients que contient ce produit.
- Pour traiter une difficulté soudaine à respirer. Un autre médicament pourrait être nécessaire (c'est-à-dire un médicament de secours qui procure un soulagement rapide), dans un inhalateur différent. Vous devriez toujours avoir avec vous le médicament de secours que votre médecin vous a prescrit au cas où vous feriez soudainement une crise d'asthme.
- Si vous présentez une infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire non traitée ou une tuberculose pulmonaire.
- Si vous présentez un herpès oculaire.
- Si vous êtes âgé(e) de moins de 5 ans.
- Si vous souffrez d'un trouble cardiaque appelé tachyarythmie (battements cardiaques rapides et/ou irréguliers).

Les ingrédients médicinaux

Furoate de mométasone et fumarate de formotérol dihydraté.

Les ingrédients non médicinaux

ZENHALE® est une suspension dans un gaz propulseur (HFA-227) avec de l'éthanol et de l'acide oléique.

Les formes posologiques

ZENHALE® est offert en inhalateur renfermant 50, 100 ou 200 mcg de furoate de mométasone et 5 mcg de fumarate de formotérol par pression du poussoir (inhalation). L'inhalateur renferme 60 ou 120 doses (inhalations).

ZENHALE 50 mcg/5 mcg doit être utilisé chez les enfants âgés de 5 à moins de 12 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'utilisation des BALA en monothérapie, sans l'association avec un CSI, augmente le risque d'hospitalisation et de décès dus aux problèmes d'asthme. ZENHALE® contient un CSI et un BALA. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont utilisés en combinaison, il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'hospitalisation et de décès dus aux problèmes d'asthme.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ZENHALE® si vous :

- êtes diabétique;
- avez une tension artérielle élevée;
- avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme des battements cardiaques rapides ou irréguliers ou un signal électrique anormal du cœur appelé « allongement de l'intervalle QT »;
- êtes atteint(e) d'une maladie du foie ou d'une cirrhose;
- avez des problèmes de glande thyroïde ou de glande surrénale;
- avez un faible taux sanguin de potassium;
- avez actuellement ou avez déjà eu la tuberculose;
- présentez une infection fongique (muguet) dans la bouche ou dans la gorge;

- présentez des troubles oculaires tels qu'un glaucome ou des cataractes;
- présentez une hypoprothrombinémie (trouble de la coagulation) et que vous prenez de l'acide acétylsalicylique (aspirine);
- souffrez d'un anévrisme (zone dilatée d'une artère formant un sac en raison d'une faiblesse de la paroi artérielle);
- avez un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale qui peut modifier la pression sanguine);
- êtes enceinte, avez l'intention de devenir enceinte ou allaitez.

Information importante à l'intention des utilisateurs de ZENHALE®

- Si vos symptômes s'aggravent (recours plus fréquent à un médicament de secours, chute du débit de pointe ou réveils nocturnes en raison des symptômes) ou si votre état ne s'améliore pas après l'instauration de votre traitement au moyen de ZENHALE®, communiquez dès que possible avec votre médecin.
- ZENHALE® ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes d'asthme qui se manifestent soudainement.
- Même si vous vous sentez mieux, n'interrompez pas votre traitement au moyen de ZENHALE® sans le consentement de votre médecin. Pour éviter les crises d'asthme, suivez les directives de votre médecin pour mettre fin progressivement à votre traitement au moyen de ZENHALE®.
- Si vous preniez des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop et que votre médecin a procédé à une réduction progressive de la dose de votre médicament en vue d'instaurer le traitement au moyen de ZENHALE®, il se peut que vous présentiez de nouveau des symptômes d'allergie, comme le picotement et l'écoulement des yeux ou l'éruption cutanée, qui avaient été maîtrisés par votre traitement précédent. Votre médecin vous expliquera comment prendre ces symptômes en charge. Au cours de cette période, si vous commencez à ressentir des douleurs articulaires ou musculaires, ou si vous vous sentez déprimé(e), fatigué(e) ou léthargique, parlez-en à votre médecin.
- La prise de corticostéroïdes en comprimés ou en sirop peut s'imposer en cas de crise d'asthme grave, en présence d'une autre maladie ou en période de stress. Il se peut que votre médecin vous prescrive des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop à garder sur vous en tout temps et qu'il vous remette une carte contenant de l'information sur les circonstances où il convient de prendre ces médicaments et leur mode d'emploi.
- La croissance des enfants âgés de 5 ans ou plus qui prennent ZENHALE® peut être plus lente que celle des autres.
- Vous devez éviter d'entrer en contact avec les personnes atteintes de rougeole ou de varicelle. Si vous ou votre enfant êtes exposés, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Les patients qui prennent des corticostéroïdes par inhalation doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler les éventuels signes de cataracte, de glaucome (consultez régulièrement votre spécialiste de la vision) et d'ostéoporose (diminution de la densité osseuse).
- Lors de la prise de médicaments comme ZENHALE® dans le cadre d'un traitement à long terme, vous pourriez présenter un risque :
 - de fracture d'un os (fractures osseuses);
 - d'ostéoporose (augmentation du risque de fractures osseuses);

- il est donc particulièrement important que vous évitiez les blessures, surtout les chutes.
- Les médicaments comme ZENHALE® peuvent causer des troubles oculaires :
 - cataractes : perte de transparence de la lentille de l'œil (opacité du cristallin), vision trouble, douleur aux yeux;
 - glaucome : hausse de la pression dans les yeux, douleur aux yeux. En l'absence de traitement, il peut causer la perte permanente de la vue.
 - Par conséquent, vous devriez subir régulièrement un examen de la vue.
- Les symptômes suivants : affection pseudogrippale, éruptions cutanées, picotements et sensation d'engourdissement dans les bras ou les jambes, sinusite importante et aggravation des problèmes pulmonaires ou de la respiration, peuvent être le signe d'un syndrome de Churg-Strauss. Ce syndrome peut survenir chez les patients qui souffrent d'asthme et qui reçoivent un traitement au moyen de corticostéroïdes en inhalation. Si ces symptômes se présentent, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec ZENHALE® comprennent les suivants :

- les bêta-bloquants (comme l'aténolol et le propranolol, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle), y compris les gouttes pour les yeux (comme le collyre de timolol indiqué dans le traitement du glaucome);
- le kétoconazole ou l'itraconazole (un antifongique);
- les corticostéroïdes (pour administration orale ou pour injection);
- les diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination de l'eau);
- les médicaments de la catégorie des xanthines (comme la théophylline et l'aminophylline) indiqués dans le traitement de l'asthme;
- les médicaments indiqués pour rétablir le battement cardiaque rapide ou irrégulier (comme la quinidine);
- les antidépresseurs tricycliques;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
- la terfénadine ou l'astémizole (antihistaminique indiqué dans le traitement des allergies);
- d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes à longue durée d'action (par exemple, le formotérol et le salmétérol);
- la disopyramide, le procainamide et les phénothiazines;
- le ritonavir, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir ou le saquinavir (médicament contre le VIH);
- les antibiotiques de la classe des macrolides (par exemple, l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine);
- les produits à base de cobicistat;
- les médicaments anesthésiques en inhalation comme les hydrocarbures halogénés (par exemple, l'halothane) utilisés pendant la chirurgie. Informez votre médecin que vous recevez un traitement au moyen de ZENHALE® si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- l'acide acétylsalicylique (aspirine) si vous présentez une hypoprothrombinémie.

Assurez-vous que votre médecin ou votre pharmacien est au courant des autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez vous procurer sans ordonnance et les produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez toujours les indications du médecin à la lettre lorsque vous prenez ZENHALE®. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Conformément aux directives de votre médecin, vous devriez toujours avoir un médicament de secours sur vous, comme le salbutamol, que vous prendrez quand vos symptômes d'asthme se manifestent entre deux doses de ZENHALE®. Si votre médicament de secours devient moins efficace, consultez immédiatement un professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui convient le mieux à votre cas particulier. La dose habituelle est de deux inhalations le matin et de deux inhalations le soir. Il est important que vous preniez ZENHALE® tous les jours, même si vous ne présentez aucun symptôme d'asthme.

Ne dépassez pas la dose de ZENHALE® recommandée par votre médecin.

Mode d'emploi

Composantes de l'inhalateur ZENHALE®

L'inhalateur est formé de trois composantes principales (voir la figure 1) :

- La cartouche en métal qui contient le médicament.
- Le poussoir de commande en plastique bleu qui expulse le médicament de la cartouche.
- Le capuchon vert qui recouvre l'embout buccal du poussoir.

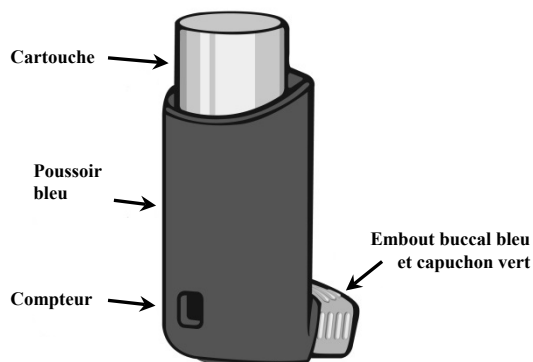


Figure 1

L'inhalateur renferme 60 ou 120 doses (inhalations).

Utilisez seulement la cartouche ZENHALE® avec le poussoir qui est fourni avec ce produit. Les composantes de l'inhalateur ZENHALE® ne doivent pas être utilisées avec les composantes d'un autre médicament pour inhalation.

Avant d'utiliser votre inhalateur ZENHALE®

Remarque : Dans le cas d'un enfant, la supervision d'un adulte est conseillée afin que le patient prenne ZENHALE® selon les directives de son médecin. Les enfants peuvent utiliser ZENHALE® avec ou sans chambre d'inhalation.

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, vous devrez amorcer la pompe en vaporisant quatre doses (inhalations) en l'air.

- Pour amorcer l'inhalateur, retirez le capuchon de l'embout buccal, tenez l'inhalateur en position verticale et vaporisez quatre doses (inhalations) en l'air, loin de votre visage.
- Secouez bien l'inhalateur avant chacune des quatre pressions du poussoir. Une fois que vous aurez amorcé l'inhalateur quatre fois, le compteur devrait afficher « 60 » ou « 120 ».
- Si vous n'avez pas utilisé l'inhalateur depuis plus de cinq jours, vous devrez le réamorcer, en procédant de la même manière.

Utilisation adéquate de votre inhalateur ZENHALE®

Vous devez être en position verticale pour prendre ZENHALE®.

Évitez de vaporiser le produit dans vos yeux.

1. **RETIREZ LE CAPUCHON DE L'EMBOUIT BUCCAL DU POUSSOIR (Figure 2).**

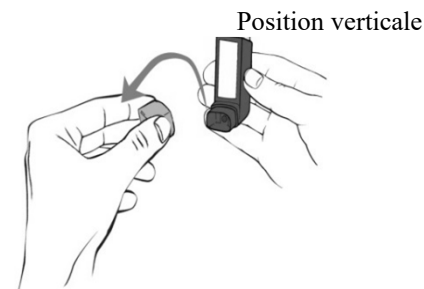


Figure 2

2. Assurez-vous que l'embout buccal ne contient pas de corps étrangers et que la cartouche est bien insérée dans le poussoir.
3. Tenez l'inhalateur en position verticale entre le pouce et l'index, **et secouez-le.**
4. Expirez profondément par la bouche jusqu'à ce que vous ne puissiez plus expulser d'air de vos poumons. Tenez l'inhalateur en position verticale et posez votre bouche sur l'embout buccal. Fermez vos lèvres sur l'embout buccal (voir la figure 3).

POUR INHALATION ORALE SEULEMENT



Figure 3

5. En inspirant profondément et lentement par la bouche, appuyez fermement sur la cartouche jusqu'à ce qu'elle atteigne le fond du poussoir. Retirez votre doigt de la cartouche.
6. Quand vous aurez fini d'inspirer, retenez votre souffle jusqu'à 10 secondes, ou aussi longtemps que vous le pouvez. Retirez ensuite l'inhalateur de votre bouche et expirez par le nez en gardant les lèvres pincées.
7. Avant d'appuyer une seconde fois sur le poussoir (deuxième inhalation), attendez environ **30 secondes, secouez de nouveau vigoureusement l'inhalateur et répétez** les étapes 4 à 6.
8. Remettez immédiatement et fermement le capuchon sur le poussoir après la deuxième inhalation (voir la figure 4). N'appliquez pas de force excessive.



Figure 4

9. Après les deux inhalations, rincez bien votre bouche avec de l'eau et crachez-la. N'avalez pas cette eau.

Le compteur de doses

Le poussoir en plastique de l'inhalateur est doté d'un compteur de doses (voir la figure 5).



Figure 5

- Le compteur affiche le nombre de doses (inhalations) qui restent dans la cartouche. Au départ, le compteur affiche 64 ou 124 doses (inhalations).
- Le compteur recule de un chaque fois qu'une dose de médicament est expulsée (que ce soit pendant la préparation de votre inhalateur ZENHALE® ou l'administration du médicament).
- Le compteur arrêtera à 0.

VOUS NE DEVEZ PAS RETIRER LA CARTOUCHE DU POUSSOIR car :

- vous pourriez ne pas recevoir la quantité appropriée de médicament;
- le compteur de doses peut ne pas fonctionner correctement;
- la réinsertion de la cartouche peut faire en sorte que le nombre de doses affichées dans la fenêtre du compteur recule de un et il est possible qu'une dose soit expulsée.

Remplacement de l'inhalateur ZENHALE®

Lorsque le compteur affiche 20, vous devriez renouveler votre ordonnance ou demander à votre médecin si vous avez besoin d'une nouvelle ordonnance de ZENHALE®.

Jetez le contenant de ZENHALE® une fois que le compteur affiche 0, ce qui indique que vous avez utilisé toutes les doses contenues dans la cartouche, conformément à l'étiquette et à la boîte du produit. Il se peut que votre inhalateur ne vous semble pas vide et qu'il continue de fonctionner, mais vous n'obtiendrez pas la bonne quantité de médicament si vous continuez de l'utiliser.

N'essayez jamais de changer le chiffre qui apparaît dans la fenêtre du compteur ni de retirer le compteur du poussoir.

Mise en garde : N'utilisez pas l'inhalateur après la date d'expiration.

Nettoyage de votre inhalateur ZENHALE®

L'embout buccal doit être nettoyé à l'aide d'un chiffon sec après chaque période d'utilisation de sept jours.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Consignes pour le nettoyage courant :

- Retirez le capuchon de l'embout buccal. Essuyez la surface intérieure et extérieure de l'embout buccal du poussoir à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'un chiffon propre, sec et non pelucheux. **Il ne faut ni laver ni tremper les composantes de l'inhalateur dans l'eau.** Remettez le capuchon sur l'embout buccal après le nettoyage.
- Ne retirez pas la cartouche du poussoir.
- N'essayez pas de débloquer le poussoir à l'aide d'un objet pointu, comme une aiguille.

Utilisation d'une chambre d'inhalation

Au besoin, votre médecin vous prescrira une chambre d'inhalation, dispositif qui vous aidera à prendre ce médicament. Lisez le mode d'emploi fourni avec le dispositif avant de l'utiliser.

Dose excessive

Si vous dépassez la dose prescrite de ZENHALE®, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les symptômes les plus courants associés à la surdose de ZENHALE® peuvent inclure les nausées, les vomissements, les maux de tête, les tremblements, la somnolence, la baisse du taux de potassium, l'augmentation du taux de sucre, l'augmentation de la pression sanguine et l'accélération ou l'irrégularité des battements cardiaques.

Si vous avez dépassé la dose prescrite depuis longtemps, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir des conseils. Cette mesure est importante parce que le fait de dépasser la dose prescrite de ZENHALE® peut entraîner une réduction de la quantité d'hormones stéroïdiennes produites par les glandes surrénales.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée. Ne doublez jamais votre dose afin de compenser la dose oubliée.

N'arrêtez pas soudainement de prendre ce médicament, même si votre état semble s'améliorer. Parlez-en d'abord à votre médecin.

Vos symptômes pourraient réapparaître si vous arrêtez de prendre ce médicament sans l'approbation du médecin. Si vous croyez que votre état ne s'améliore pas ou qu'il se détériore depuis l'instauration du traitement au moyen de ZENHALE®, consultez de nouveau votre médecin.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ZENHALE® peut avoir des effets secondaires, mais ce ne sont pas tous les patients qui connaîtront ces effets. Les effets secondaires peuvent inclure les suivants :

- arrondissement du visage
- crampes musculaires
- enrouement
- étourdissements
- évanouissement
- fièvre
- infection des voies respiratoires supérieures
- maux de gorge
- maux de tête
- nausées
- nervosité
- perte de masse osseuse
- perturbation du sommeil
- sécheresse buccale
- tremblements

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Fréquents			
Candidose buccale (infection à levure de la bouche) : taches blanches dans la bouche et sur la langue, mal de gorge. La candidose buccale est moins susceptible de se manifester si vous rincez votre bouche avec de l'eau et la recrachez après avoir pris ZENHALE®.		√	
Peu fréquents			
Accélération ou irrégularité des battements cardiaques		√	
Élévation de la tension artérielle		√	
Rares			
Réactions allergiques : faible tension artérielle, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, rougeur oculaire ou enflure des yeux, des lèvres et de la gorge, difficulté à respirer ou douleur aux articulations			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Glaucome : augmentation de la pression dans l'œil			
Cataractes : (perte de transparence de la lentille de l'œil [opacité du cristallin]), vision trouble, douleur aux yeux		√	
Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) : vision déformée/brouillée		√	
Bronchospasme : apparition soudaine de toux, de respiration sifflante ou de difficulté à respirer lors de l'inhalation de ZENHALE®			√ Dans ce cas, utilisez votre médicament de secours et communiquez avec votre médecin immédiatement.
Fréquence inconnue			
Diminution des taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise général			√
Augmentation du taux de sucre dans le sang : mictions, soif et faim fréquentes			√
Douleur à la poitrine			√
Aggravation de l'asthme : toux, essoufflement, respiration sifflante et difficulté à respirer			√
Syndrome de Churg-Strauss : affection rappelant la grippe, éruptions cutanées, picotements ou sensation d'engourdissement dans les bras et les jambes, sinusite sévère et aggravation des problèmes pulmonaires ou de la respiration		√	
Fonction des glandes surrénales diminuée : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, faible tension artérielle		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants. Votre médicament pourrait leur faire du tort.

- Conservez ZENHALE® entre 15 °C et 30 °C. Si l'inhalateur est exposé à de basses températures, attendez qu'il atteigne la température ambiante (vous pouvez, par exemple, le réchauffer entre vos mains) avant de l'utiliser.
- Ne congélez pas le produit.
- L'inhalateur de 120 doses peut être entreposé dans n'importe quelle position. Dans le cas de l'inhalateur de 60 doses, après l'avoir amorcé, entreposez-le avec l'embout buccal vers le bas ou sur le côté.
- Contenu sous pression. Ne pas mettre l'inhalateur dans l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'une cuisinière ou d'une autre source de chaleur. Ne pas perforer ou incinérer le contenant ni le conserver à une température supérieure à 50 °C.

N'utilisez pas ZENHALE® si vous constatez que son emballage est endommagé ou s'il montre des signes d'altération.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Cette mesure favorisera la protection de l'environnement.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de la façon suivante :

- Visiter la page Web sur le signalement des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire un signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur
- Téléphoner au numéro sans frais 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Il se peut que vous ayez à relire ce feuillet de renseignements pour les consommateurs. **Ne le jetez pas** avant d'avoir fini de prendre tout votre médicament.

Pour en savoir davantage au sujet de ZENHALE® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca) (www.hc-sc.gc.ca), en vous rendant à l'adresse www.organon.ca, ou en téléphonant au 1-844-820-5468.

Ce dépliant a été préparé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : le 23 avril 2021

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2021 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.