ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mcg d'indacatérol (sous forme d'acétate), 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium et 160 mcg de furoate de mométasone.

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal de l'inhalateur contient 114 mcg d'indacatérol (sous forme d'acétate), 58 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 46 mcg de glycopyrronium et 136 mcg de furoate de mométasone.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 25 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule (poudre pour inhalation).

Gélules avec une coiffe verte transparente et un corps incolore transparent contenant une poudre blanche et portant le code produit « IGM150-50-160 » imprimé en noir au-dessus de deux lignes noires sur le corps de la gélule et le logo du produit imprimé en noir et entouré par une ligne noire sur la coiffe.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Enerzair Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour.

Il est recommandé d'administrer le traitement à la même heure de la journée chaque jour. Il peut être administré à n'importe quel moment de la journée. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières
Sujets âgés
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (65 ans et plus) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Des précautions doivent être observées en cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, par conséquent il doit être utilisé chez ces patients seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Enerzair Breezhaler chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée uniquement. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur fourni à chaque nouvelle prescription (voir rubrique 6.6).

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une administration correcte du médicament. En cas de non-amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient n'avale pas le médicament au lieu de l'inhaler.

Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

Après inhalation, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Informations pour les patients utilisant un capteur pour Enerzair Breezhaler
La boîte peut contenir un capteur électronique à fixer sur la base de l'inhalateur.

Le capteur et l'application qui lui est reliée ne sont pas nécessaires à l'administration du médicament au patient. Le capteur et l'application ne contrôlent pas et n'interfèrent pas avec la délivrance du médicament au moyen de l'inhalateur.

Le médecin prescripteur s'entretiendra avec le patient pour déterminer si l'utilisation du capteur et de l'application est justifiée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'utiliser le capteur et l'application, voir les instructions de manipulation contenues dans la boîte du capteur et dans l'application.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aggravation de la maladie

Ce médicament ne devra pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus de l'asthme, y compris les épisodes aigus de bronchospasme. Dans ces situations il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de l'asthme et les patients doivent consulter un médecin.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement sans demander l'avis d'un médecin, les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement par ce médicament. Si les patients ne ressentent pas une efficacité de leur le traitement, ils ne doivent pas l'interrompre mais consulter un médecin. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de l'asthme qui justifie une réévaluation du traitement. Une détérioration soudaine et progressive des symptômes de l'asthme peut potentiellement engager le pronostic vital et nécessiter une consultation médicale en urgence.

Hypersensibilité

Des réactions immédiates d'hypersensibilité ont été observées après l'administration de ce médicament. En cas d'apparition de signes évocateurs de réactions allergiques, en particulier un angiœdème (incluant des difficultés respiratoires ou des troubles de la déglutition, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou une éruption cutanée, le traitement doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être instauré.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'administration de ce médicament peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.

Effets cardiovasculaires

Comme d'autres médicaments contenant des agonistes bêta-2-adrénergiques, ce médicament peut induire chez certains patients un effet cardiovasculaire cliniquement significatif se traduisant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes. Si de tels effets se produisent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (coronaropathie, infarctus aigu du myocarde, arythmies cardiaques, hypertension), des antécédents de convulsion ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Les patients ayant un angor instable, un antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 12 derniers mois, une insuffisance ventriculaire gauche de classe NYHA III/IV (New York Heart Association), une arythmie, une hypertension non contrôlée, une maladie cérébrovasculaire ou un antécédent de syndrome du QT long et les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ont été exclus des études du programme de développement clinique de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone. Par conséquent, les données concernant la sécurité d'emploi dans ces populations sont considérées comme inconnues.

Si des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Les bêta 2 agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les associations de substances actives contenant des LABA telles qu'Enerzair Breezhaler doivent par conséquent être utilisés avec prudence chez les patients ayant un allongement de l'intervalle QT connu ou suspecté ou chez les patients traités par des médicaments ayant un effet sur l'intervalle QT.

Hypokaliémie avec les bêta-agonistes

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant un asthme sévère, les effets hypokaliémiants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition au risque d'arythmies cardiaques (voir rubrique 4.5).

Aucun cas d'hypokaliémie significative n'a été observé dans les études cliniques de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone à la dose thérapeutique recommandée.

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes et de corticoïdes peut induire une augmentation de la glycémie. La glycémie doit être plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques dès l'instauration du traitement.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète de type I ou un diabète de type II insuffisamment contrôlé.

Effets anticholinergiques liés au glycopyrronium

Comme les autres médicaments anticholinergiques, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m²) ou en phase terminale sous dialyse, la prudence est requise (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Prévention des infections oropharyngées

Afin de réduire le risque d'infection oropharyngée à candida, il sera recommandé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou de se brosser les dents après l'inhalation de chaque dose.

Effets systémiques liés à la corticothérapie

Les effets systémiques liés aux corticoïdes inhalés peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses pendant de longues périodes. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec une corticothérapie orale et les effets peuvent varier d'un patient à l'autre et selon les différentes préparations de corticoïdes.

Les effets systémiques possibles peuvent inclure un syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et, plus rarement, des troubles psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez les enfants). Il est donc important que la dose de corticoïde inhalé soit ajustée à la plus faible dose avec laquelle un contrôle efficace de l'asthme est maintenu.

Des troubles visuels peuvent être rapportés avec l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques (y compris par voie intranasale, inhalée et intraoculaire). Les patients présentant des symptômes tels qu'une vision trouble ou d'autres troubles visuels, doivent être orientés vers un ophtalmologue pour une évaluation des causes possibles des troubles visuels, qui peuvent inclure une cataracte, un glaucome ou des affections rares telles qu'une choriorétinopathie séreuse centrale (CSCR) qui a été rapportée après l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques.

Ce médicament doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou chez les patients présentant des infections chroniques ou non traitées.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite avec l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone. Les informations sur les interactions potentielles sont basées sur le potentiel de chacun de ses composants administrés en monothérapie.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme d'autres médicaments contenant un agoniste bêta-2-adrénergique, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car les effets éventuels de ces médicaments sur l'intervalle QT peuvent être potentialisés. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement hypokaliémiant

L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des bêta-2-agonistes. Ce médicament ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants sauf nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère nécessaire, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P

L'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (Gp) n'a pas d'impact sur la sécurité d'emploi des doses thérapeutiques d'Enerzair Breezhaler.

L'inhibition des voies de métabolisation et d'élimination de l'indacatérol (le CYP3A4 et la Gp) ou du furoate de mométasone (le CYP3A4) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique de l'indacatérol ou du furoate de mométasone.

Compte tenu des très faibles concentrations plasmatiques atteintes après inhalation d'une dose, la survenue d'interactions cliniquement significatives avec le furoate de mométasone est peu probable. Cependant, l'exposition systémique du furoate de mométasone peut être augmentée en cas d'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, la cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) du glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

Autres médicaments antimuscariniques de longue durée d'action et agonistes bêta-2-adrénergiques de longue durée d'action

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments contenant des médicaments antimuscariniques de longue durée d'action ou des agonistes bêta-2-adrénergiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée en raison de la potentialisation du risque d'effets indésirables (voir rubriques 4.8 et 4.9).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation d'Enerzair Breezhaler ou de ses composants individuels (indacatéerol, glycopyrronium et furoate de mométasone) chez la femme enceinte sont insuffisantes pour déterminer s'il existe un risque.

L'indacatérol et le glycopyrronium n'ont pas été tératogènes chez le rat et le lapin après administration respectivement par voie sous-cutanée ou par voie inhalée (voir rubrique 5.3). Dans les études de reproduction chez des souris, des rates et des lapines gravides, le furoate de mométasone a augmenté les malformations fœtales et diminué la survie et la croissance des fœtus.

Comme les autres médicaments contenant des agonistes bêta-2-adrénergiques, l'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

Ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone dans le lait maternel, ni sur les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. D'autres corticoïdes inhalés similaires au furoate de mométasone passent dans le lait maternel. L'indacatérol, le glycopyrronium et le furoate de mométasone ont été détectés dans le lait de rates allaitantes. Le glycopyrronium a atteint des concentrations jusqu'à 10 fois plus élevées dans le lait des rates allaitantes que dans le sang des mères après administration intraveineuse.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sur 52 semaines ont été de l'asthme (exacerbations) (41,8%), une rhinopharyngite (10,9%), des infections des voies respiratoires hautes (5,6%) et des céphalées (4,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA (Tableau 1). La fréquence indiquée des effets indésirables est basée sur l'étude IRIDIUM. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la classification suivante (CIOMS III) : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infections des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Candidose*[1]	Fréquent
	Infection urinaire*[2]	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*[3]	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie*[4]	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*[5]	Fréquent
Affections oculaires	Cataracte	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie*[6]	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme (exacerbation)	Très fréquent
	Douleur oropharyngée*[7]	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastroentérite*[8]	Fréquent
	Sécheresse buccale*[9]	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*[10]	Peu fréquent
	Prurit*[11]	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique*[12]	Fréquent
	Contractions musculaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent

* Représente un groupe de termes préférentiels :
1 Candidose buccale, candidose oropharyngée.
2 Bactériurie asymptomatique, bactériurie, cystite, urétrite, infection urinaire, infection urinaire virale.
3 Éruption médicamenteuse, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, urticaire.
4 Augmentation de la glycémie, hyperglycémie.
5 Céphalées, céphalées de tension.
6 Tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie.
7 Odynophagie, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge.
8 Gastrite chronique, entérite, gastrite, gastroentérite, inflammation gastro-intestinale.
9 Sécheresse buccale, sécheresse de la gorge.
10 Éruption médicamenteuse, éruption cutanée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse.
11 Prurit oculaire, prurit, prurit génital.
12 Dorsalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique diffuses, myalgie, cervicalgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Une surveillance et un traitement symptomatique sont préconisés en cas de suspicion de surdosage.

En cas de surdosage les signes, symptômes ou effets indésirables attendus sont ceux associés à l'activité pharmacodynamique des composants individuels (par exemple, tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression oculaire [provoquant une douleur, des troubles de la vision ou une rougeur de l'œil], constipation ou dysuries, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien).

L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée pour traiter les effets bêta-2-adrénergiques, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, adrénergiques en association avec des anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes.
Code ATC : R03AL12

Mécanisme d'action

Ce médicament est une association d'indacatérol, un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), de glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA), et de furoate de mométasone, un corticoïde de synthèse inhalé (CSI).

Indacatérol
Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes, incluant l'indacatérol, sont liés au moins en partie à l'augmentation des taux d'adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique), qui entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce localement dans les poumons un effet bronchodilatateur. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant un niveau d'activité nanomolaire. Dans les bronches humaines isolées, l'indacatérol a un délai d'action rapide et une longue durée d'action.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1-adrénergiques soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques.

Glycopyrronium
Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur dilatation. Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 à 5 fois plus élevée pour les récepteurs M3 et M1 humains que pour les récepteurs M2 humains. Son délai d'action est rapide, selon les valeurs des constantes d'association et de dissociation aux récepteurs et le délai d'action après une inhalation, observés dans les études cliniques. La longue durée d'action peut être attribuée en partie à la persistance des taux de substance active dans les poumons, comme en témoigne la demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium qui apparaît prolongée après une inhalation avec l'inhalateur, par rapport à une administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Furoate de mométasone
Le furoate de mométasone est un corticoïde de synthèse ayant une affinité élevée pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des propriétés anti-inflammatoires locales. *In vitro*, le furoate de mométasone inhibe la libération des leucotriènes par les leucocytes de patients allergiques. Sur culture cellulaire, le furoate de mométasone exerce une puissante inhibition de la synthèse et de la libération d'IL-1, IL-5, IL-6 et de TNF-alpha. Il exerce également une puissante inhibition de la production de leucotriènes et de cytokines Th2, IL-4 et IL-5, par les lymphocytes T CD4+ humains.

Effets pharmacodynamiques

Le profil de réponse pharmacodynamique de ce médicament est caractérisé par un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'administration et un effet maintenu sur l'intervalle de 24 h entre les doses.

Le profil de réponse pharmacodynamique est par ailleurs caractérisé par une augmentation moyenne du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) de 172 ml après l'inhalation d'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour comparé au salmétérol/fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour.

Il n'a pas été observé de signes évoquant un échappement thérapeutique sur la fonction pulmonaire avec Enerzair Breezhaler au cours du temps.

Intervalle QTc
L'effet de ce médicament sur l'intervalle QTc n'a pas été évalué dans une étude approfondie de l'intervalle QT (TQT). Concernant le furoate de mométasone, aucune propriété d'allongement de l'intervalle QTc n'est connue.

Efficacité et sécurité cliniques

Comparaison d'Enerzair Breezhaler aux associations fixes de LABA/CSI
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enerzair Breezhaler chez des patients adultes présentant un asthme persistant ont été évaluées dans l'étude de phase III randomisée, en double aveugle (IRIDIUM). L'étude IRIDIUM était une étude de 52 semaines évaluant Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour (N = 620) et 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour (N = 619) comparé à l'indacatérol/furoate de mométasone respectivement 125 mcg/127,5 mcg une fois par jour (N = 617) et 125 mcg/260 mcg une fois par jour (N = 618). Un troisième bras contrôle actif a inclus des patients traités par le salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour (N = 618). Tous les patients devaient présenter un asthme symptomatique (score ACQ-7 ≥ 1,5) et ils recevaient un traitement associant un corticoïde de synthèse par voie inhalée (CSI) à dose moyenne ou forte et un LABA depuis au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude. L'âge moyen était de 52,2 ans. Lors de la sélection, 99,9 % des patients rapportaient un antécédent d'exacerbation au cours de l'année précédente. Lors de l'inclusion dans l'étude, les traitements de l'asthme les plus fréquemment rapportés étaient un CSI à dose moyenne en association avec un LABA (62,6 %) et un CSI à dose forte en association avec un LABA (36,7 %).

L’objectif principal de l’étude était de démontrer la supériorité soit d’Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour sur l’indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/127,5 mcg une fois par jour soit d’Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour sur l’indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/260 mcg une fois par jour en termes de VEMS résiduel à la semaine 26.

Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour a montré des améliorations statistiquement significatives du VEMS résiduel à la semaine 26 comparé à l’indacatérol/furoate de mométasone à la dose correspondante. Des améliorations cliniquement significatives de la fonction respiratoire (variation du VEMS résiduel à la semaine 26 par rapport à l’inclusion, débit expiratoire de pointe matinal et du soir) ont également été observées comparé au salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour. Les observations à la semaine 52 étaient cohérentes avec celles de la semaine 26 (voir Tableau 2).

Tous les groupes de traitement ont montré des améliorations cliniquement significative du score ACQ-7 à la semaine 26 par rapport à l’inclusion, en revanche, il n’a pas été observé de différences statistiquement significatives entre les groupes. La variation moyenne du score ACQ-7 à la semaine 26 (critère principal d’évaluation secondaire) et à la semaine 52 par rapport à l’inclusion a été d’environ -1 dans tous les groupes de traitement. Les taux de réponse ACQ-7 (la réponse étant définie comme une diminution du score ≥ 0,5) à différents temps d’évaluations sont décrits dans le Tableau 2.

Les exacerbations étaient un critère d’évaluation secondaire (ne faisant pas partie de la stratégie de test confirmatoire). Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour a montré une réduction du taux annuel d’exacerbations comparé au salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour et à l’indacatérol/furoate de mométasone 125 mcg/260 mcg une fois par jour (voir Tableau 2).

Les résultats des critères d’évaluation les plus cliniquement pertinents sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 2 Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires de l'étude IRIDIUM aux semaines 26 et 52

Critère d'évaluation	Temps d'évaluation/ Durée	Enerzair Breezhaler[1] *versus* IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] *versus* SAL/FP[3]
Fonction respiratoire			
VEMS résiduel[4]			
Différence entre les traitements Valeur de *p* (IC à 95 %)	Semaine 26 (critère d'évaluation principal)	65 ml < 0,001 (31 ; 99)	119 ml < 0,001 (85 ; 154)
	Semaine 52	86 ml < 0,001 (51 ; 120)	145 ml < 0,001 (111 ; 180)
Débit expiratoire de pointe (DEP) moyen matinal			
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Semaine 52*	18,7 l/min (13,4 ; 24,1)	34,8 l/min (29,5 ; 40,1)
Débit expiratoire de pointe (DEP) moyen du soir			
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Semaine 52*	17,5 l/min (12,3 ; 22,8)	29,5 l/min (24,2 ; 34,7)
Symptômes			
Répondeurs ACQ (pourcentage de patients obtenant une différence minimale cliniquement significative (DMCS) par rapport à l'inclusion avec un score ACQ ≥ 0,5)			
Pourcentage	Semaine 4	66 % *versus* 63 %	66 % *versus* 53 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,21 (0,94 ; 1,54)	1,72 (1,35 ; 2,20)
Pourcentage	Semaine 12	68 % *versus* 67 %	68 % *versus* 61 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,11 (0,86 ; 1,42)	1,35 (1,05 ; 1,73)
Pourcentage	Semaine 26	71 % *versus* 74 %	71 % *versus* 67 %
Odds ratio (IC à 95 %)		0,92 (0,70 ; 1,20)	1,21 (0,93 ; 1,57)
Pourcentage	Semaine 52	79 % *versus* 78 %	79 % *versus* 73 %
Odds ratio (IC à 95 %)		1,10 (0,83 ; 1,47)	1,41 (1,06 ; 1,86)

Taux annuel d'exacerbations de l'asthme			
Exacerbations modérées ou sévères			
AR	Semaine 52	0,46 *versus* 0,54	0,46 *versus* 0,72
RR** (IC à 95 %)	Semaine 52	0,85 (0,68 ; 1,04)	0,64 (0,52 ; 0,78)
Exacerbations sévères			
AR	Semaine 52	0,26 *versus* 0,33	0,26 *versus* 0,45
RR** (IC à 95 %)	Semaine 52	0,78 (0,61 ; 1,00)	0,58 (0,45 ; 0,73)

* Valeur moyenne pour la durée du traitement.
** RR < 1,00 en faveur de l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone.
[1] Enerzair Breezhaler ; 114 mcg/46 mcg/136 mcg od.
[2] IND/MF : indacatérol/furoate de mométasone ; dose forte : 125 mcg/260 mcg od.
La dose de furoate de mométasone 136 mcg dans Enerzair Breezhaler est comparable à la dose de furoate de mométasone 260 mcg dans l'indacatérol/furoate de mométasone.
[3] SAL/FP : salmétérol/propionate de fluticasone ; dose forte : 50 mcg/500 mcg bid (dose nominale).
[4] VEMS résiduel : la moyenne de deux valeurs du VEMS mesuré à 23 heures 15 min et 23 heures 45 min après la dose du soir.
Le critère d'évaluation principal (VEMS résiduel à 26 semaines) et le critère secondaire majeur (score ACQ-7 à la semaine 26) faisaient partie de la stratégie de test confirmatoire et ainsi étaient contrôlés pour multiplicité. Les autres critères ne faisaient pas partie de la stratégie de test confirmatoire.
RR = rapport des taux ; AR = taux annuel
od = une fois par jour ; bid = deux fois par jour

Comparaison en ouvert d'Enerzair Breezhaler à l'administration concomitante de salmétéro/fluticasone + tiotropium
Une étude (ARGON) de non-infériorité, randomisée, contrôlée versus traitement actif, partiellement en aveugle a été menée. Elle a comparé l'administration d'Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg une fois par jour (N=476) et 114 mcg/46 mcg/68 mcg une fois par jour (N=474) à l'administration concomitante de salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/500 mcg deux fois par jour + tiotropium 5 mcg une fois par jour (N=475) sur une période de 24 semaines de traitement.

Enerzair Breezhaler a démontré une non-infériorité par rapport au salmétérol/fluticasone + tiotropium sur le critère principal (modification par rapport à l'inclusion du questionnaire de qualité de vie de l'asthme [AQLQ-S]), chez des patients précédemment symptomatiques traités par CSI et LABA avec une différence de 0,073 (limite de confiance unilatérale inférieure de 97,5% : -0,027).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'asthme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après inhalation d'Enerzair Breezhaler, le temps médian jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone est d'environ respectivement 15 minutes, 5 minutes et 1 heure.

Sur la base des données d'études *in vitro*, la dose de chacun des composants en monothérapie délivrée au poumon devrait être similaire avec l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone et avec les produits en monothérapie. L'exposition plasmatique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone à l'état d'équilibre après l'inhalation de l'association est similaire à l'exposition systémique après l'inhalation de maléate d'indacatérol, de glycopyrronium ou de furoate de mométasone en monothérapie.

Après inhalation de l'association, la biodisponibilité absolue est estimée à environ 45 % pour l'indacatérol, 40 % pour le glycopyrronium et moins de 10 % pour le furoate de mométasone.

Indacatérol
Les concentrations d'indacatérol augmentent en cas d'administrations quotidiennes répétées. L'état d'équilibre est atteint en 12 à 14 jours. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 60 mcg à 480 mcg (dose délivrée), du 1er au 14ème jour était de 2,9 à 3,8. L'exposition systémique est le résultat combiné d'une absorption pulmonaire et d'une absorption gastro-intestinale. Environ 75 % de l'exposition systémique sont dus à l'absorption pulmonaire et environ 25 % à l'absorption gastro-intestinale.

Glycopyrronium
Environ 90 % de l'exposition systémique après l'inhalation sont dus à l'absorption pulmonaire et 10 % à l'absorption gastro-intestinale. La biodisponibilité absolue du glycopyrronium administré par voie orale est estimée à environ 5 %.

Furoate de mométasone
Les concentrations de furoate de mométasone augmentent en cas d'administrations quotidiennes répétées à l'aide de l'inhalateur Breezhaler. L'état d'équilibre est atteint en 12 jours. Le taux d'accumulation moyen du furoate de mométasone, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 68 mcg à 136 mcg sous forme de l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone, du 1er au 14ème jour était de 1,28 à 1,40.

Après administration orale de furoate de mométasone, la biodisponibilité systémique orale absolue du furoate de mométasone est estimée comme étant très faible (< 2 %).

Distribution

Indacatérol
Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution (V_z) de l'indacatérol est compris entre 2 361 et 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* a été respectivement comprise entre 94,1 % et 95,3 % et entre 95,1 % et 96,2 %.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale (V_z) est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale ($V_{z/F}$) est de 7,310 litres, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 ng/ml. Ces concentrations sont au moins 6 fois plus élevées que les concentrations maximales moyennes à l'état d'équilibre atteintes dans le plasma après administration de la dose de 44 mcg une fois par jour.

Furoate de mométasone
Après administration intraveineuse en bolus, le V_d est de 332 litres. La liaison du furoate de mométasone aux protéines *in vitro* est élevée, entre 98 % et 99 % aux concentrations de 5 à 500 ng/ml.

Biotransformation

Indacatérol
Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME chez l'homme (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale du médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Les autres métabolites identifiés étaient un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés.

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

In vitro, l'isoforme UGT1A1 contribue de façon majeure à la clairance métabolique de l'indacatérol. Néanmoins, une étude clinique conduite dans des populations ayant des génotypes UGT1A1 différents a montré que l'exposition systémique de l'indacatérol n'a pas été significativement modifiée par le génotype UGT1A1.

Glycopyrronium
Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Il n'a pas été retrouvé de métabolite spécifique à l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées.

Les études *in vitro* ont montré que de nombreuses isoenzymes de CYP contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. L'hydrolyse en M9 est probablement catalysée par des cholinestérases.

Après inhalation, l'exposition systémique du M9 a été en moyenne du même ordre de grandeur que l'exposition de la molécule mère. Étant donné que les études *in vitro* n'ont pas montré de métabolisme pulmonaire et que le M9 a une importance mineure dans la circulation (environ 4 % de la C_{max} et de l'ASC de la molécule mère) après administration intraveineuse, il est probable que le M9 soit formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium inhalée par voie orale par hydrolyse pré-systémique et/ou métabolisme de premier passage. Après l'inhalation comme après l'administration intraveineuse, seules des quantités infimes de M9 sont retrouvées dans les urines (≤ 0,5 % de la dose). Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium d'aucune des isoenzymes du cytochrome P450 étudiées ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Furoate de mométasone
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. Aucun métabolite majeur n'est détecté dans le plasma. Dans les microsomes hépatiques humains, le furoate de mométasone est métabolisé par le CYP3A4.

Élimination

Indacatérol
Dans les études cliniques qui incluaient un recueil d'urines, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 18,8 à 23,3 litres/heure, il apparait que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 6 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol systémique.

Dans une étude ADME conduite chez l'homme avec l'indacatérol administré par voie orale, l'excrétion fécale était prédominante par rapport à l'élimination par voie urinaire. L'indacatérol a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés d'indacatérol (23 % de la dose). L'équilibre de masse a été complet avec ≥ 90 % de la dose retrouvée dans les excréta.

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 14 jours.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H], l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile. Ainsi, l'équilibre de masse a été presque complet.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance extra-rénale, mais la majorité de l'élimination extra-rénale semble être due au métabolisme.

La clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 20 % de la dose a été retrouvée sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un passage du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Furoate de mométasone
Après administration intraveineuse en bolus, le furoate de mométasone a une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4,5 heures. Une dose radiomarquée inhalée par voie orale est principalement excrétée dans les fèces (74 %) et dans une moindre mesure dans les urines (8 %).

Interactions

L'administration concomitante d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone, inhalés par voie orale, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'une ou l'autre des substances actives, à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients asthmatiques après l'inhalation d'Enerzair Breezhaler n'a pas mis en évidence d'effet significatif de l'âge, du sexe, du poids, du tabagisme, du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à l'inclusion et du VEMS à l'inclusion sur l'exposition systémique de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone.

Patients présentant une insuffisance rénale
L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone n'a pas été évalué dans des études spécifiques avec Enerzair Breezhaler. Dans une analyse pharmacocinétique de population, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'a pas été une covariable statistiquement significative pour l'exposition systémique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone après l'administration d'Enerzair Breezhaler chez des patients asthmatiques.

Étant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale de l'indacatérol et du furoate de mométasone, les effets de l'insuffisance rénale sur l'exposition systémique n'ont pas été étudiés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique du glycopyrronium administré en monothérapie. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASCτ) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium chez des patients asthmatiques après l'administration d'Enerzair Breezhaler, l'$ASC_{0\text{-}24\,h}$ a augmenté de 27 % ou diminué de 19 % chez les patients avec un DFG absolu de respectivement 58 ou 143 ml/min comparativement à un patient avec un DFG absolu de 93 ml/min. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive présentant une insuffisance rénale légère et modérée (DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), le glycopyrronium peut être utilisé à la dose recommandée.

Patients présentant une insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'indacatérol, du glycopyrronium et du furoate de mométasone après administration d'Enerzair Breezhaler n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, des études ont été conduites avec l'indacatérol et le furoate de mométasone en monothérapie (voir rubrique 4.2).

Indacatérol
Il n'a pas été observé de modifications significatives de la C_{max} ou de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations d'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'a pas été observé de différence dans la liaison aux protéines entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium
Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Furoate de mométasone
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 patients présentant une insuffisance hépatique légère (N = 4), modérée (N = 4) et sévère (N = 4). Les résultats ont montré que seulement 1 ou 2 patients de chaque groupe ont présenté des concentrations plasmatiques maximales décelables de furoate de mométasone (allant de 50 à 105 pcg/ml). Les concentrations plasmatiques maximales observées semblent augmenter avec la sévérité de l'insuffisance hépatique. Toutefois, les chiffres des taux décelables (la limite inférieure de quantification de la méthode de dosage était de 50 pcg/ml) étaient peu nombreux.

Autres populations particulières
Il n'existe pas de différences majeures en termes d'exposition systémique totale (ASC) de l'indacatérol, du glycopyrronium ou du furoate de mométasone entre les patients japonais et caucasiens. Les données pharmacocinétiques disponibles dans les autres groupes ethniques sont insuffisantes. L'exposition systémique totale (ASC) du glycopyrronium peut être jusqu'à 1,8 fois plus élevée chez les patients asthmatiques avec un faible poids corporel (35 kg) et jusqu'à 2,5 fois plus élevée chez les patients asthmatiques avec un faible poids corporel (35 kg) et un faible DFG absolu (45 ml/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été mené d'études chez l'animal avec l'association d'indacatérol, de glycopyrronium et de furoate de mométasone. Les évaluations non cliniques de chaque monothérapie et des associations indacatérol/mométasone et indacatérol/glycopyrronium sont présentées ci-après.

Indacatérol

Chez le chien, les effets sur le système cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des atteintes myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène.

La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la femelle ratte concordent avec les observations similaires rapportées pour d'autres agonistes bêta-2 adrénergiques. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris.

Tous ces effets sont survenus avec des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration sous-cutanée dans une étude chez le lapin, les effets indésirables de l'indacatérol sur la grossesse et le développement embryo-fœtal n'ont été observés qu'à des doses plus de 500 fois supérieures à celles obtenues après l'inhalation quotidienne de 150 mcg chez l'homme (sur la base de l'$ASC_{0\text{-}24\,h}$).

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de femelles rat gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude du développement péri- et post-natal chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement par l'indacatérol. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Glycopyrronium

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Les données publiées pour le glycopyrronium chez l'animal n'indiquent aucune toxicité sur la reproduction. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat.

Furoate de mométasone

Tous les effets observés sont caractéristiques de la classe des glucocorticoïdes et correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Le furoate de mométasone n'a pas montré d'activité génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Dans les études de carcinogénicité chez la souris et le rat, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs avec le furoate de mométasone inhalé.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Les effets observés ont été l'apparition de hernies ombilicales chez le rat, de fentes palatines chez la souris et d'agénésies de la vésicule biliaire, de hernies ombilicales et de flexions des pattes avant chez les lapins. Il a également été observé une baisse de la prise de poids chez les mères, des effets sur la croissance fœtale (poids fœtal plus faible et/ou retard d'ossification) chez le rat, le lapin et la souris, ainsi qu'une diminution de la survie de la progéniture chez la souris. Dans les études sur la fonction de reproduction, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone, à la dose de 15 mcg/kg, a entrainé un allongement de la gestation ainsi que des difficultés de mise bas avec une réduction de la survie et du poids de la progéniture.

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la mométasone peut présenter un risque pour les eaux de surface (voir rubrique 6.6).

Association de l'indacatérol et du glycopyrronium

Les observations issues des études de sécurité non clinique de l'indacatérol/glycopyrronium ont été cohérentes avec les effets pharmacologiques connus des composants indacatérol ou glycopyrronium administrés en monothérapie.

L'effet de l'association indacatérol/glycopyrronium sur la fréquence cardiaque a augmenté en intensité et en durée comparativement à celui observé avec chacun des composants administrés en monothérapie.

Une diminution des intervalles électrocardiographiques et une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ont également été observés. L'indacatérol administré seul à des chiens ou dans le cadre de l'association indacatérol/glycopyrronium a été associé à une incidence similaire des atteintes myocardiques.

Association de l'indacatérol et du furoate de mométasone

Les observations réalisées au cours des études de toxicité par voie inhalée de 13 semaines sont principalement attribuables au composant furoate de mométasone et elles correspondent aux effets pharmacologiques caractéristiques des glucocorticoïdes. Des augmentations de la fréquence cardiaque associées à l'indacatérol ont été observées chez le chien après l'administration d'indacatérol/furoate de mométasone ou d'indacatérol seul.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Encre d'impression

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons pressoir sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes prédécoupées unitaires (PA/Aluminium/PVC – Aluminium). Chaque plaquette contient 10 gélules.

Boîte unitaire contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 gélules et 1 inhalateur.
Boîte contenant 30 x 1 gélules, 1 inhalateur et 1 capteur.
Conditionnements multiples contenant 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules et 15 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'utiliser l'inhalateur fourni à chaque nouvelle prescription. L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

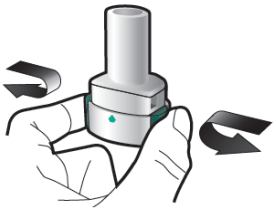
Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

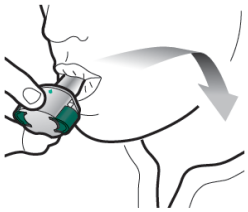
Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Enerzair Breezhaler.

Insérer



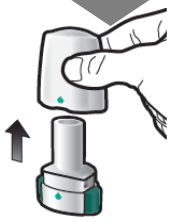
Percer et relâcher



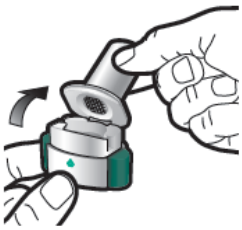
Inhaler profondément

Vérifier que la gélule est vide

1

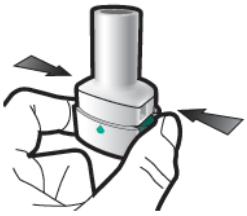


Étape 1a :
Retirer le capuchon



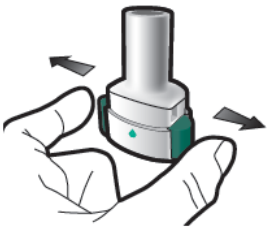
Étape 1b :
Ouvrir l'inhalateur

2



Étape 2a :
Percer la gélule une seule fois
Tenir l'inhalateur en position verticale.
Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.

Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.
Percer la gélule une seule fois.



Étape 2b :
Relâcher les boutons latéraux

3

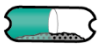
Étape 3a :
Expirer à fond
Ne pas souffler dans l'embout buccal.

Étape 3b :
Inhaler le médicament profondément
Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration.
Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.
Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.

Vérification

Vérifier que la gélule est vide
Ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3d.



Poudre restante

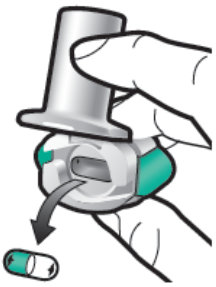
Vide

Étape 1c :
Extraire une gélule
Détacher une alvéole de la plaquette.
Retirer la pellicule de l'alvéole et sortir la gélule.
Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
Ne pas avaler la gélule.

Inspirer rapidement et aussi profondément que possible.
Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.
Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.

Étape 3c :
Retenir sa respiration
Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.

Étape 3d :
Se rincer la bouche
Se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose et recracher.



Retirer la gélule vide
Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.
Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.

Étape 1d :
Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

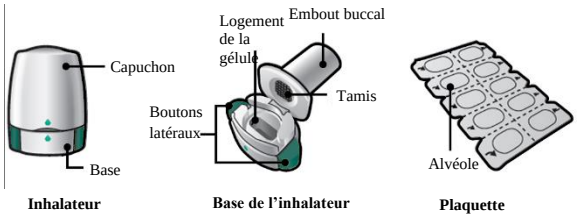
Étape 1e :
Fermer l'inhalateur

Informations importantes

- Les gélules d'Enerzair Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules d'Enerzair Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur d'Enerzair Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte d'Enerzair Breezhaler contient :

- Un inhalateur Enerzair Breezhaler
- Une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune 10 gélules d'Enerzair Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur



Questions fréquentes

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule ?
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3d.

Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule ?
Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3d.

Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important ?
Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important ?
Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

Nettoyage de l'inhalateur
Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Élimination de l'inhalateur après utilisation
Chaque inhalateur doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'utiliser le capteur, voir les instructions de manipulation contenues dans la boîte du capteur et dans l'application qui lui est attachée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/001-005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

03 juillet 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate),
46 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium)
et 136 microgrammes de furoate de mométasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

10 x 1 gélules + 1 inhalateur
30 x 1 gélules + 1 inhalateur
90 x 1 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Voie inhalée
Traitement de 90 jours.

« QR code à inclure »
Scanner pour en savoir plus ou consulter le site internet : www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/001	10 x 1 gélules + 1 inhalateur
EU/1/20/1438/002	30 x 1 gélules + 1 inhalateur
EU/1/20/1438/004	90 x 1 gélules + 1 inhalateur

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN CAPTEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate),
46 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium)
et 136 microgrammes de furoate de mométasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

30 x 1 gélules + 1 inhalateur + 1 capteur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/003 30 x 1 gélules + 1 inhalateur + 1 capteur

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN CAPTEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate),
46 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium)
et 136 microgrammes de furoate de mométasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

30 x 1 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Voie inhalée

« QR code à inclure »
Scanner pour en savoir plus ou consulter le site internet : www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/003 30 x 1 gélules + 1 inhalateur + 1 capteur

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate),
46 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium)
et 136 microgrammes de furoate de mométasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

Conditionnement multiple : 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules + 15 inhalateurs

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/005 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules + 15 inhalateurs

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate),
46 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium)
et 136 microgrammes de furoate de mométasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

10 x 1 gélules + 1 inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Voie inhalée

« QR code à inclure »
Scanner pour en savoir plus ou consulter le site internet : www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1438/005 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules + 15 inhalateurs

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COUVERCLE INTÉRIEUR DE LA

- **BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE**
- **BOÎTE INTERMÉDIAIRE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN CAPTEUR, ET**
- **BOÎTE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

1. AUTRE

1	Insérer
2	Percer et relâcher
3	Inhaler profondément
Vérification	Vérifier que la gélule est vide

Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COUVERCLE INTÉRIEUR DE LA BOÎTE EXTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN CAPTEUR

1. AUTRE

Veuillez lire la notice contenue dans la boîte d'Enerzair Breezhaler et les instructions de manipulation fournies dans la boîte du capteur.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg poudre pour inhalation
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie inhalée exclusivement

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Enerzair Breezhaler 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Enerzair Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enerzair Breezhaler
3. Comment utiliser Enerzair Breezhaler
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enerzair Breezhaler
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Mode d'emploi de l'inhalateur Enerzair Breezhaler

1. Qu'est-ce qu'Enerzair Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Enerzair Breezhaler et comment agit-il
Enerzair Breezhaler contient trois substances actives :
- indacatérol
- glycopyrronium
- furoate de mométasone

L'indacatérol et le glycopyrronium appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Ils agissent de façon différente pour relâcher les muscles des petites voies aériennes dans les poumons. Ceci permet l'ouverture des voies aériennes et facilite l'entrée et la sortie d'air dans les poumons. Lorsqu'ils sont utilisés régulièrement, ils aident les petites voies aériennes à rester ouvertes.

Le furoate de mométasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticoïdes (ou corticostéroïdes). Les corticoïdes réduisent le gonflement et l'irritation (inflammation) dans les petites voies aériennes dans les poumons et ils soulagent ainsi progressivement les problèmes respiratoires. Les corticoïdes permettent aussi de prévenir les crises d'asthme.

Dans quels cas Enerzair Breezhaler est-il utilisé
Enerzair Breezhaler est utilisé régulièrement en traitement de l'asthme chez les patients adultes.

L'asthme est une maladie pulmonaire grave et chronique au cours de laquelle les muscles entourant les plus petites voies aériennes dans les poumons sont enflammées et se resserrent (bronchoconstriction). Les symptômes peuvent apparaître et disparaître et comprennent un essoufflement, un sifflement, une oppression thoracique et une toux.

Vous devez utiliser Enerzair Breezhaler chaque jour et pas uniquement lorsque vous avez des problèmes respiratoires ou d'autres symptômes d'asthme. Cela permettra de contrôler correctement votre asthme. Ne pas utiliser ce médicament pour soulager une crise d'essoufflement ou de sifflement soudaine.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'Enerzair Breezhaler ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Enerzair Breezhaler

Suivez attentivement toutes les instructions de votre médecin.

N'utilisez jamais Enerzair Breezhaler
- si vous êtes allergique à l'indacatérol, au glycopyrronium, au furoate de mométasone, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **avant** d'utiliser Enerzair Breezhaler si l'un des cas ci-dessous vous concerne :
- si vous avez des problèmes cardiaques, y compris un rythme cardiaque irrégulier ou rapide,
- si vous avez des troubles de la glande thyroïdienne,
- si vous êtes diabétique ou que le taux de sucre dans votre sang (glycémie) est élevé,
- si vous souffrez de convulsions ou de crises convulsives,
- si vous avez de graves problèmes de reins,
- si vous avez de graves problèmes de foie,
- si votre taux de potassium sanguin est faible,
- si vous avez une affection oculaire appelée glaucome par fermeture de l'angle,
- si vous avez des difficultés pour uriner,
- si vous avez une tuberculose pulmonaire, ou toute autre maladie infectieuse prolongée ou non traitée.

Pendant le traitement par Enerzair Breezhaler
Arrêtez d'utiliser ce médicament et allez demander immédiatement un avis médical si vous présentez l'un des symptômes suivants :
- sensation d'oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'utilisation d'Enerzair Breezhaler (signe que le médicament rétrécit de façon inattendue les voies respiratoires, connu sous le nom de bronchospasme paradoxal).
- difficultés pour respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, éruption cutanée, démangeaison et urticaire (signes d'une réaction allergique),
- douleur ou gêne oculaire, vision floue passagère, halos (vision de cercles lumineux autour des lumières) ou images colorés associés à une rougeur oculaire (signes d'une crise de glaucome par fermeture de l'angle).

Enfants et adolescents
Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents (de moins de 18 ans), car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Enerzair Breezhaler
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En particulier, prévenez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez :
- des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang. Ils incluent : certains diurétiques (qui augmentent la quantité d'urine produite et peuvent être utilisés pour traiter l'hypertension, par exemple l'hydrochlorothiazide), d'autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines utilisés en cas de difficultés respiratoires (par exemple la théophylline) ou les corticoïdes (par exemple la prednisolone).
- des antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la monoamine oxydase (médicaments utilisés pour traiter la dépression),
- des médicaments qui peuvent être similaires à Enerzair Breezhaler (contenant des substances actives similaires) ; leur utilisation simultanée peut augmenter le risque d'effets indésirables éventuels,
- des médicaments appelés bêta-bloquants utilisés pour traiter l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (par exemple le propranolol) ou pour traiter le glaucome (par exemple le timolol),
- le kétoconazole ou l'itraconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques),
- le ritonavir, le nelfinavir ou le cobicistat (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH).

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous pour savoir si vous pouvez utiliser Enerzair Breezhaler.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Enerzair Breezhaler contient du lactose
Ce médicament contient environ 25 mg de lactose par gélule. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, discutez avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Enerzair Breezhaler

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose d'Enerzair Breezhaler inhaler
La dose habituelle est l'inhalation du contenu d'une gélule chaque jour. Vous ne devez inhaler ce médicament qu'une seule fois par jour. Ne dépassez pas la dose indiquée par votre médecin.

Vous devez utiliser Enerzair Breezhaler chaque jour, même lorsque votre asthme ne vous gêne pas.

Quand devez-vous inhaler Enerzair Breezhaler
Vous devez utiliser Enerzair Breezhaler à la même heure chaque jour. Cela vous permettra de contrôler vos symptômes tout au long de la journée et de la nuit. Cela vous aidera également à vous rappeler de prendre votre médicament.

Comment inhaler Enerzair Breezhaler

- Enerzair Breezhaler doit être administré par voie inhalée.
- Cette boîte contient un inhalateur et des gélules qui contiennent le médicament. L'inhalateur vous permet d'inhaler le médicament dans la gélule. Vous ne devez utiliser les gélules qu'avec l'inhalateur fourni dans cette boîte. Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.
- Enlevez la feuille d'aluminium au dos de la plaquette pour l'ouvrir, **ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium**.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utilisez le nouvel inhalateur contenu dans cette nouvelle boîte.
- Eliminez l'inhalateur inclus dans chaque boîte lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.
- Ne pas avaler les gélules.
- **Veuillez lire les instructions situées au dos de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser l'inhalateur.**

Si votre boîte contient un capteur pour Enerzair Breezhaler

- Le capteur et l'application ne sont pas nécessaires à l'administration de votre médicament. Le capteur n'a pas besoin d'être connecté à l'application lors de l'administration de votre médicament.
- Votre médecin décidera si l'utilisation du capteur et de l'application qui lui est attachée, est justifiée pour vous.
- Le capteur électronique pour Enerzair Breezhaler est à fixer sur la base de l'inhalateur Enerzair Breezhaler.
- Le capteur confirme que vous avez utilisé l'inhalateur Enerzair Breezhaler en enregistrant et en surveillant son actionnement et le bourdonnement de la gélule qui tourne pendant l'inhalation mais il ne surveillera pas si vous avez reçu la dose de votre médicament.
- Le capteur doit être utilisé avec l'application Propeller sur votre téléphone portable ou un autre appareil adapté. Le capteur communique avec l'application Propeller par Bluetooth.
- Veuillez lire les instructions de manipulation contenues dans la boîte du capteur et dans l'application pour plus d'informations sur la façon d'utiliser le capteur pour Enerzair Breezhaler et l'application.
- Après utilisation de toutes les gélules d'Enerzair Breezhaler d'une boîte, le capteur doit être installé sur le nouvel inhalateur dans la nouvelle boîte d'Enerzair Breezhaler.

Si vos symptômes ne s'améliorent pas

Si votre asthme ne s'améliore pas ou s'aggrave après avoir commencé à utiliser Enerzair Breezhaler, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez utilisé plus d'Enerzair Breezhaler que vous n'auriez dû

Si vous avez inhalé accidentellement une quantité excessive de ce médicament, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital pour un avis. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez d'utiliser Enerzair Breezhaler

Si vous avez oublié d'inhaler une dose à l'heure habituelle, inhalez-la dès que possible le même jour. Inhalez ensuite la dose suivante au moment habituel le jour suivant. N'inhalez pas deux doses le même jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Enerzair Breezhaler

N'arrêtez pas d'utiliser Enerzair Breezhaler sans l'avis de votre médecin. Vos symptômes d'asthme pourraient revenir si vous arrêtez de l'utiliser.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves
Arrêtez d'utiliser Enerzair Breezhaler et allez demander immédiatement un avis médical si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10
- difficultés pour respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, éruption cutanée, démangeaison et urticaire (signes de réaction allergique).

Autres effets indésirables
Les autres effets indésirables incluent les effets mentionnés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent sévères, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquents : peuvent affecter plus d'un patient sur 10
- mal de gorge
- nez qui coule
- difficulté soudaine pour respirer et sensation d'oppression thoracique avec sifflement et toux

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10
- muguet (signe de candidose buccale). Après avoir terminé de prendre votre dose, rincez-vous la bouche avec de l'eau ou un bain de bouche, puis crachez. Cela aidera à éviter la survenue d'un muguet.
- besoin fréquent d'uriner et douleur ou brûlure lorsque vous urinez (signes d'infection urinaire)
- céphalées
- accélération des battements cardiaques
- toux
- modification de la voix (enrouement)
- diarrhée, crampes abdominales, nausées et vomissements (gastroentérite)
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations (signes de douleur musculo-squelettique)
- spasmes musculaires
- fièvre

Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100
- sécheresse buccale
- éruption cutanée
- taux élevé de sucre dans le sang
- démangeaisons cutanées
- difficulté pour uriner et douleur en urinant (signes de dysurie)
- opacification du cristallin de votre œil (signes d'une cataracte)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Enerzair Breezhaler

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Conservez les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité et ne les sortir qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.
- Si votre boîte contient un capteur électronique pour Enerzair Breezhaler, vous trouverez les instructions détaillées pour la manipulation, la conservation et l'élimination dans la boîte du capteur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enerzair Breezhaler

- Les substances actives sont l'indacatérol (sous forme d'acétate), le glycopyrronium (sous forme de bromure) et le furoate de mométasone. Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate), 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium) et 160 microgrammes de furoate de mométasone. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 114 microgrammes d'indacatérol (sous forme d'acétate), 58 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 46 microgrammes de glycopyrronium) et 136 microgrammes de furoate de mométasone.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté et stéarate de magnésium (voir « Enerzair Breezhaler contient du lactose » à la rubrique 2).

Comment se présente Enerzair Breezhaler et contenu de l'emballage extérieur

Cette boîte contient un inhalateur et des gélules présentées en plaquettes. Certaines boîtes contiennent également un capteur. Les gélules sont transparentes et contiennent une poudre blanche. Elles portent le code produit « IGM150-50-160 » imprimé en noir au-dessus de deux lignes noires sur le corps de la gélule et un logo imprimé en noir et entouré par une ligne noire sur la coiffe.

Les présentations ci-dessous sont disponibles :
Boîte unitaire contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 gélules et 1 inhalateur.
Boîte contenant 30 x 1 gélules, 1 inhalateur et 1 capteur.
Conditionnements multiples contenant 15 boîtes, chacune contenant 10 x 1 gélules et 1 inhalateur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
APONTIS PHARMA
Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 8955 4949

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti
filiaal Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E. Τηλ:
+30 210 281 17 12

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Jaba Recordati, S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

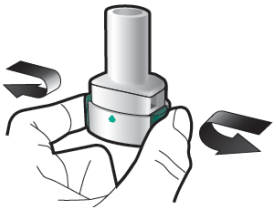
Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Instructions de manipulation d'Enerzair Breezhaler

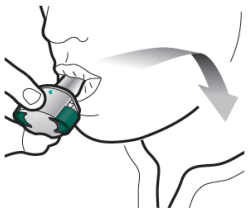
Lire l'ensemble des instructions de manipulation avant d'utiliser l'inhalateur Enerzair Breezhaler. Ces instructions sont également disponibles en scannant le QR code ou en consultant le site internet : www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

« QR code à inclure »

Insérer



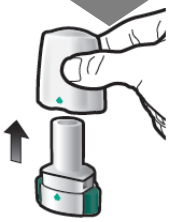
Percer et relâcher



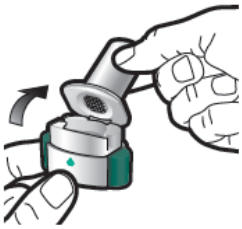
Inhaler profondément

Vérifier que la gélule est vide

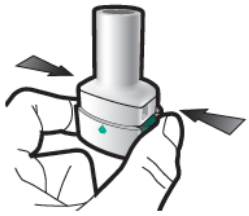
1 **2** **3** **Vérification**



Étape 1a :
Retirer le capuchon



Étape 1b :
Ouvrir l'inhalateur



Étape 2a :
Percer la gélule une seule fois
Tenir l'inhalateur en position verticale.
Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.

Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.
Percer la gélule une seule fois.

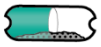
Étape 2b :
Relâcher les boutons latéraux

Étape 3a :
Expirer à fond
Ne pas souffler dans l'embout buccal.

Étape 3b :
Inhaler le médicament profondément
Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration.
Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.
Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.

Vérifier que la gélule est vide
Ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3d.



Poudre restante

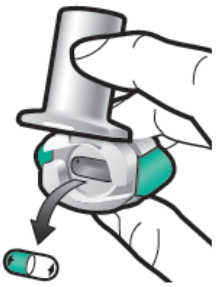
Vide

Étape 1c :
Extraire une gélule
Détacher une alvéole de la plaquette.
Retirer la pellicule de l'alvéole et sortir la gélule.
Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
Ne pas avaler la gélule.

Inspirer rapidement et aussi profondément que possible.
Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.
Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.

Étape 3c :
Retenir sa respiration
Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.

Étape 3d :
Se rincer la bouche
Se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose et recracher.



Retirer la gélule vide
Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.
Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.

Étape 1d :
Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

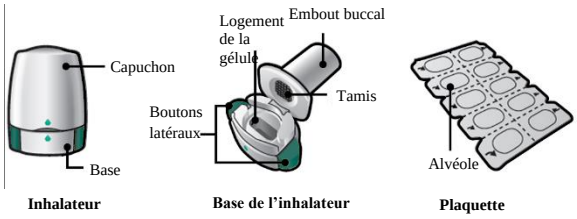
Étape 1e :
Fermer l'inhalateur

Informations importantes

- Les gélules d'Enerzair Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules d'Enerzair Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur d'Enerzair Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte d'Enerzair Breezhaler contient :

- Un inhalateur Enerzair Breezhaler
- Une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune 10 gélules d'Enerzair Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur



Questions fréquentes

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule ?
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3d.

Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule ?
Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3d.

Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important ?
Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important ?
Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

Nettoyage de l'inhalateur
Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Élimination de l'inhalateur après utilisation
Chaque inhalateur doit être éliminé lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.