

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ZENHALE™**

Furoate de mométasone / fumarate de formotérol dihydraté  
Aérosol pour inhalation

Pr **ZENHALE™ 50/5**

50 µg de furoate de mométasone / 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté

Pr **ZENHALE™ 100/5**

100 µg de furoate de mométasone / 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté

Pr **ZENHALE™ 200/5**

200 µg de furoate de mométasone / 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté

Association d'un corticostéroïde et d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste  
à longue durée d'action pour inhalation orale

**Merck Canada Inc.**  
Kirkland (Québec)  
H9H 4M7

Date de rédaction :  
Le 7 janvier 2011  
Date de révision :  
Le 30 juin 2011

Numéro de la demande : 147075

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE .....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	21
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
ÉTUDES CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE .....	33
BIBLIOGRAPHIE.....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>37</b>

## Pr ZENHALE™

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

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZENHALE™ (furoate de mométasone / fumarate de formotérol dihydraté en aérosol pour inhalation) est indiqué dans le traitement de l'asthme, chez les patients âgés de 12 ans ou plus présentant une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

ZENHALE™ **n'est pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé grâce à la prise occasionnelle par inhalation d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste à délai d'action court et de courte durée, ni chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé au moyen d'un corticostéroïde par inhalation et de la prise occasionnelle d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste à délai d'action court et de courte durée.

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le formotérol, un des ingrédients actifs de ZENHALE™, peuvent accroître le risque de décès liés à l'asthme. Les données d'études cliniques contrôlées dont on dispose suggèrent que les BALA augmentent le risque d'hospitalisation due à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, chez les patients asthmatiques, les médecins ne devraient prescrire ZENHALE™ que lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé adéquatement au moyen d'un antiasthmatique préventif à long terme, tel un corticostéroïde en inhalation, ou que la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement d'association au moyen d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA.

Lorsque la maîtrise de l'asthme a été atteinte et maintenue, il convient d'évaluer le patient à intervalles réguliers et de ne pas utiliser ZENHALE™ chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation à dose faible ou modérée.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :**

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

**Pédiatrie (< 12 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****MISE EN GARDE**

**Décès liés à l'asthme** : Les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques à longue durée d'action (BALA), comme le formotérol, un des ingrédients actifs de ZENHALE™, peuvent augmenter le risque de décès liés à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis, qui comparait l'innocuité du salmétérol (un autre agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique à longue durée d'action) ou d'un placebo, ajouté au traitement antiasthmatique habituel des patients, ont montré une hausse des décès liés à l'asthme chez les patients traités avec le salmétérol. Ce résultat observé avec le salmétérol est considéré comme un effet de classe des BALA, incluant le formotérol. Les données d'études cliniques contrôlées dont on dispose suggèrent que les BALA augmentent le risque d'hospitalisation due à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Les données actuelles sont toutefois insuffisantes pour déterminer si l'utilisation concomitante de corticostéroïdes en inhalation ou d'antiasthmatiques préventifs à long terme réduit le risque augmenté de décès dus à l'asthme attribuable à la prise de BALA. Par conséquent, chez les patients asthmatiques, ZENHALE™ ne devrait être utilisé que lorsque l'asthme n'est pas adéquatement maîtrisé au moyen d'un antiasthmatique préventif à long terme, tel un corticostéroïde en inhalation, ou que la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement d'association au moyen d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA. Lorsque la maîtrise de l'asthme est atteinte et maintenue, il convient d'évaluer le patient à intervalles réguliers et de ne pas utiliser ZENHALE™ chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation à dose faible ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Généralités**

ZENHALE™ ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de l'asthme. Le patient doit recevoir l'information nécessaire sur l'utilisation des bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action et le traitement des symptômes aigus de l'asthme, et être suivi de près pour assurer l'observance thérapeutique (voir **Appareil respiratoire**).

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

### ***Passage d'un corticostéroïde à action générale à ZENHALE™***

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

En période de stress, par exemple en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'infection, ou encore de crise d'asthme grave, les patients qui recevaient des corticostéroïdes à action générale auront besoin d'un traitement complémentaire de courte durée avec des corticostéroïdes à action générale dont la dose sera réduite graduellement à mesure que les symptômes disparaissent. On doit recommander à ces patients de porter sur eux une provision de corticostéroïdes par voie orale ainsi qu'une carte indiquant leur besoin et la posologie recommandée de corticostéroïdes à action générale en période de stress. Il est recommandé de procéder à des vérifications périodiques de la fonction corticosurrénalienne, plus particulièrement à la mesure du taux plasmatique de cortisol tôt le matin.

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

### ***Effets généraux des corticostéroïdes***

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

### ***Autres bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action***

ZENHALE™ ne doit pas être utilisé en association avec un autre bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action.

### ***Dose plus élevée que la dose recommandée***

**Ne pas dépasser la dose recommandée de ZENHALE™.**

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

Au même titre que les autres médicaments contenant un bêta<sub>2</sub>-agoniste, ZENHALE™ doit être administré avec prudence en présence de cardiopathie ischémique, d'arythmies cardiaques (particulièrement en présence de bloc AV du troisième degré), de décompensation cardiaque grave, de sténose sous-valvulaire aortique idiopathique, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de thyrotoxicose, d'allongement confirmé ou présumé de l'intervalle QT (QTc > 0,44 s).

### **Dépendance/tolérance**

Aucune information n'indique un risque d'abus et de dépendance vis-à-vis du furoate de mométasone ou du fumarate de formotérol.

### **Oreilles/nez/gorge**

#### ***Candidose de l'oropharynx***

Au cours des études cliniques sur ZENHALE™, une candidose buccale associée à l'utilisation de glucocorticostéroïdes par inhalation a été signalée chez certains patients. Cette infection peut dicter un traitement antifongique approprié et, dans certains cas, l'arrêt de l'administration de ZENHALE™ peut être nécessaire. Il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche après l'inhalation de ZENHALE™.

### **Fonction endocrinienne/métabolisme**

#### ***Suppression surrénalienne***

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

L'utilisation de corticostéroïdes par inhalation peut entraîner une suppression surrénalienne cliniquement significative, surtout après un traitement par des doses supérieures aux doses recommandées. Il faut en tenir compte pendant les périodes de stress ou lors de chirurgie programmée pendant lesquelles une corticothérapie à action générale supplémentaire peut s'avérer nécessaire. Au cours des études cliniques, l'effet de ZENHALE™ (à des doses de furoate de mométasone de 800 µg/jour) sur le taux plasmatique de cortisol n'était pas significatif sur le plan clinique.

### ***Hypokaliémie et hyperglycémie***

Une hypokaliémie pouvant s'avérer grave peut survenir par suite d'un traitement par un bêta<sub>2</sub>-agoniste. L'hypokaliémie peut augmenter la prédisposition aux arythmies cardiaques. Une attention particulière s'impose en présence d'asthme grave, car une hypoxie et un traitement concomitant peuvent potentialiser l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES / Interactions médicament-médicament). Il est recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

En raison de l'effet hyperglycémiant des stimulants des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (ou bêta<sub>2</sub>-stimulants), incluant le formotérol, on recommande une surveillance plus étroite de la glycémie chez les diabétiques.

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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Système immunitaire**

ZENHALE™ doit être utilisé avec prudence, ou même évité, en présence d'une infection tuberculeuse active ou latente des voies respiratoires ou dans les cas non traités d'infections fongiques généralisées, d'infections bactériennes, d'infections virales généralisées ou d'herpès simplex oculaire.

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

Des réactions d'hypersensibilité immédiate comme l'œdème angioneurotique, l'urticaire, les bouffées vasomotrices et le bronchospasme peuvent survenir après l'administration de ZENHALE™.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

#### ***Surveillance de la maîtrise de l'asthme***

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

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

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

### **Fonction oculaire**

De rares cas de cataractes et de glaucome ont été signalés par suite de l'utilisation de furoate de mométasone. Il faut envisager de surveiller les effets sur les yeux (cataractes et glaucomes) chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par ZENHALE™.

### **Appareil respiratoire**

#### ***Épisodes d'asthme aigus***

ZENHALE™ n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme ou d'autres épisodes d'asthme aigus. En cas de crise aiguë, un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action doit être utilisé, et les patients doivent toujours en avoir à portée de la main. Il faut prévenir les patients qu'ils doivent consulter un médecin immédiatement si l'asthme se détériore soudainement.

#### ***Exacerbations de l'asthme***

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations de l'asthme peuvent se produire pendant le traitement par ZENHALE™, comme avec tout autre médicament contenant un bêta<sub>2</sub>-agoniste. Il faut demander aux patients de poursuivre leur traitement, mais de consulter un médecin si leurs symptômes d'asthme ne sont pas bien maîtrisés ou s'aggravent après le début du traitement par ZENHALE™.

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

Le médecin prescripteur doit réévaluer le traitement antiasthmatique si les symptômes persistent. La posologie est augmentée pour maîtriser les épisodes d'asthme, l'asthme ne répondant pas aux bronchodilatateurs ou en cas de diminution du débit de pointe, car cela indique généralement une détérioration de l'affection sous-jacente. Pendant de tels épisodes, le médecin pourra envisager d'intensifier la corticothérapie.

#### ***Bronchospasme induit par l'inhalation***

Comme pour d'autres traitements par inhalation, la possibilité d'un bronchospasme induit par l'inhalation doit être présente à l'esprit. En présence d'une telle réaction, le traitement doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre.

### **Populations particulières**

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

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

**Utilisation lors du travail et de l'accouchement :** Comme les autres bêta<sub>2</sub>-stimulants, le formotérol peut inhiber le travail lors de l'accouchement en raison de son effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

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

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Comme ZENHALE™ contient à la fois du furoate de mométasone et du formotérol, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables de ZENHALE™ rappellent, tant par leur nature que par leur intensité, ceux des composants individuels du médicament. On n'a pas observé d'événements indésirables additionnels suivant l'administration concomitante des deux composants.

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le formotérol, un des ingrédients actifs de ZENHALE™, peuvent accroître le risque de décès liés à l'asthme. Les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation concomitante de corticostéroïdes en inhalation réduit le risque augmenté de décès dus à l'asthme attribuable à la prise de BALA. Les données d'études cliniques contrôlées dont on dispose suggèrent que les BALA augmentent le risque d'hospitalisation due à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des tremblements, des palpitations, un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, une tachycardie, une hypertension et des céphalées ont été signalés et sont associés aux effets indésirables prévisibles sur le plan pharmacologique du traitement par un bêta<sub>2</sub>-agoniste (y compris ZENHALE™). Des arythmies cardiaques (y compris une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles ventriculaires) peuvent survenir chez certains patients.

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

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

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

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

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

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

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

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

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

Le tableau 1 montre la fréquence des effets indésirables liés au traitement par ZENHALE™ d'après les données regroupées des trois études cliniques pivots.

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

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

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

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

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité contrôlée par un agent de comparaison, menée sur une période de traitement de un an, des patients de 12 ans ou plus ont reçu une dose modérée de ZENHALE™ à 100/5 (n = 141), une dose élevée de ZENHALE™ à 200/5 (n = 130) ou un agent de comparaison actif (n = 133, soit 68 recevant une dose modérée et 65 recevant une dose élevée d'un traitement d'association de corticostéroïde par inhalation et de bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action).

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

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

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

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

*Troubles cardiaques* : tachycardie, palpitations

*Troubles gastro-intestinaux* : xérostomie

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

*Infections et infestations* : pharyngite

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif* : spasmes musculaires \*

*Troubles du système nerveux* : tremblements, étourdissements \*

*Troubles psychiatriques* : insomnie, nervosité \*

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : irritation de la gorge

*Troubles vasculaires* : hypertension

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

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

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité après la commercialisation puisque ZENHALE™ n'a pas été commercialisé auparavant.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Lors d'études cliniques, l'administration concomitante de ZENHALE™ et d'autres médicaments, tels que les bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte durée d'action et les corticostéroïdes par voie nasale, n'a pas entraîné une fréquence accrue d'effets indésirables du médicament. Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec ZENHALE™. Les interactions médicamenteuses de cette association sont censées refléter celles de chacun des médicaments.

**Tableau 2 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

<b>Médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<i>Kétoconazole</i>	ÉC	L'administration concomitante du furoate de mométasone par inhalation et du kétoconazole, inhibiteur puissant de l'enzyme CYP3A4, entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du furoate de mométasone.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de ZENHALE™ et du kétoconazole.
<i>Agents adrénergiques</i>	T	L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques peut potentialiser les effets indésirables du formotérol.	À part l'utilisation recommandée de bêta <sub>2</sub> -agoniste à courte durée d'action comme traitement de secours, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de ZENHALE™ et d'autres agents adrénergiques.
<i>Dérivés de la xanthine et diurétiques</i>	T	Le traitement concomitant par des dérivés de la xanthine ou des diurétiques non épargneurs de potassium peut potentialiser l'effet hypokaliémiant possible des bêta <sub>2</sub> -agonistes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de ZENHALE™ et de dérivés de la xanthine ou de diurétiques non épargneurs de potassium.
<i>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase, antidépresseurs tricycliques et médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc</i>	T	L'action des agonistes adrénergiques sur le système cardiovasculaire peut être potentialisée par ces agents.  Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc sont associés à un risque accru d'arythmies ventriculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Le formotérol, comme d'autres bêta <sub>2</sub> -agonistes, doit être administré avec prudence aux patients traités par ces médicaments.
<i>Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquants)</i>	T	Les bêtabloquants peuvent atténuer ou même inhiber l'effet du formotérol.	ZENHALE™ ne doit pas être administré en même temps que des bêtabloquants (y compris les gouttes pour les yeux) à moins que des raisons importantes justifient leur utilisation.

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le formotérol, un des ingrédients actifs de ZENHALE™, peuvent accroître le risque de décès liés à l'asthme. Les données d'études cliniques contrôlées dont on dispose suggèrent que les BALA augmentent le risque

d'hospitalisation due à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, chez les patients asthmatiques, les médecins ne devraient prescrire ZENHALE™ que lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé adéquatement au moyen d'un antiasthmatique préventif à long terme, tel un corticostéroïde en inhalation, ou que la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement d'association au moyen d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA. ZENHALE™ ne devrait pas être utilisé chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé avec la prise occasionnelle d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action en inhalation ou chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé au moyen d'un corticostéroïde en inhalation et du recours occasionnel à un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action en inhalation. Lorsque la maîtrise de l'asthme a été atteinte et maintenue, il convient d'évaluer le patient à intervalles réguliers et de ne pas utiliser ZENHALE™ chez les patients dont l'asthme peut être adéquatement maîtrisé avec des corticostéroïdes en inhalation à dose faible ou modérée.

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

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

Le traitement par ZENHALE™ ne doit pas être entrepris pour traiter une exacerbation d'asthme.

On ne doit pas prendre plus de deux inhalations deux fois par jour de la teneur prescrite de ZENHALE™ étant donné que certains patients sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables avec des doses plus élevées de formotérol. Si des symptômes se manifestent entre les doses, un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action par inhalation devrait être pris pour obtenir un soulagement immédiat.

#### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

ZENHALE™ est présenté en trois teneurs, 50/5, 100/5 et 200/5, libérant respectivement 50 µg, 100 µg et 200 µg de furoate de mométasone (FM) et 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté (F) à chaque pression du poussoir.

ZENHALE™ doit être administré en deux inhalations deux fois par jour (le matin et le soir) par voie orale, selon la dose recommandée au tableau 3.

**Tableau 3 : Dose recommandée de ZENHALE™ selon le traitement antiasthmatique antérieur**

<b>Traitement antérieur</b>	<b>Dose recommandée</b>	<b>Dose quotidienne maximale recommandée</b>
Dose faible de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE™ 50/5, 2 inhalations deux fois par jour	200/20 µg
Dose modérée de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE™ 100/5, 2 inhalations deux fois par jour	400/20 µg
Dose élevée de glucocorticostéroïdes par inhalation	ZENHALE™ 200/5, 2 inhalations deux fois par jour	800/20 µg

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

La dose quotidienne maximale recommandée est de 800 µg FM/20 µg F (administrée en deux inhalations de ZENHALE™ 200/5 deux fois par jour) chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Dans le cas d'une crise aiguë ou si les symptômes se manifestent entre les doses, le patient doit prendre un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action par inhalation pour obtenir un soulagement immédiat. Après que l'asthme s'est stabilisé, il est souhaitable de diminuer la dose pour atteindre la plus faible dose efficace possible. Les patients doivent consulter un médecin à intervalles réguliers pour faire évaluer leur état.

Si le traitement par ZENHALE™ à une dose auparavant efficace ne réussit plus à maîtriser adéquatement l'asthme, le patient doit consulter un médecin pour faire réévaluer son état et son traitement, car cela peut être le signe d'une aggravation de la maladie sous-jacente.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

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

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

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

### ***Amorçage et utilisation***

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

ZENHALE™ est réservé à une administration par inhalation orale. Il faut informer le patient qu'après la prise de chaque dose, il doit se rincer la bouche avec de l'eau, sans l'avaler. L'aérosol-doseur doit être bien agité avant chaque inhalation.

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

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

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

### ***Utilisation d'une chambre d'inhalation***

L'utilisation de la chambre de retenue antistatique à valve AeroChamber Plus est recommandée pour la prise de ZENHALE™ par les patients qui éprouvent de la difficulté à synchroniser la pression du poussoir avec l'inspiration.

### **SURDOSAGE**

Les risques associés au surdosage de chacun des médicaments s'appliquent à ZENHALE™.

- L'inhalation ou l'administration par voie orale de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner la suppression de la fonction de l'axe HHS.
- Une surdose de fumarate de formotérol semble exercer des effets qui sont typiques des effets des stimulants des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie.

### ***Traitement***

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

#### ***Furoate de mométasone***

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

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

#### ***Fumarate de formotérol***

Le fumarate de formotérol est un puissant stimulant sélectif des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques. Il exerce un effet bronchodilatateur chez les patients atteints d'une obstruction réversible des voies respiratoires. Cet effet s'installe rapidement et est encore significatif 12 heures après l'inhalation. *In vitro*, le formotérol inhibe la libération de l'histamine et des leucotriènes par les poumons humains passivement sensibilisés. Certaines propriétés anti-inflammatoires, telles l'inhibition de l'œdème et l'accumulation de cellules inflammatoires, ont été observées au cours d'expériences réalisées chez l'animal.

### **Pharmacodynamie**

#### **Furoate de mométasone**

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

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

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

#### Fumarate de formotérol

Les résultats d'études *in vitro* réalisées sur la trachée de cobayes ont indiqué que le formotérol racémique et ses énantiomères (R,R) et (S,S) sont des agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (ou bêta<sub>2</sub>-agonistes) hautement sélectifs. L'énantiomère (S,S) était de 800 à 1 000 fois moins puissant que l'énantiomère (R,R) et n'a pas modifié l'activité de l'énantiomère (R,R) sur le muscle lisse trachéal. On n'a pas montré, sur une base pharmacologique, que l'utilisation de l'un des deux énantiomères a été préférable à celle du mélange racémique.

#### ***Innocuité clinique***

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

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

#### **Pharmacocinétique**

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

**Absorption :**

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

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

**Distribution :**

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

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

**Métabolisme :**

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

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

**Excrétion :**

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

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

**Populations et situations particulières**

**Enfants :** La pharmacocinétique de ZENHALE™ n'a pas été étudiée précisément chez les enfants de moins de 12 ans.

**Personnes âgées :** La pharmacocinétique de ZENHALE™ n'a pas été étudiée précisément chez les patients âgés.

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

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

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

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

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

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

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

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

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

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

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune exigence particulière.

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

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

- ZENHALE™ 50/5 libère 50 microgrammes de furoate de mométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).
- ZENHALE™ 100/5 libère 100 microgrammes de furoate de mométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).
- ZENHALE™ 200/5 libère 200 microgrammes de furoate de mométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par vaporisation (pression du poussoir).

### **Composition**

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

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

**Conditionnement**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

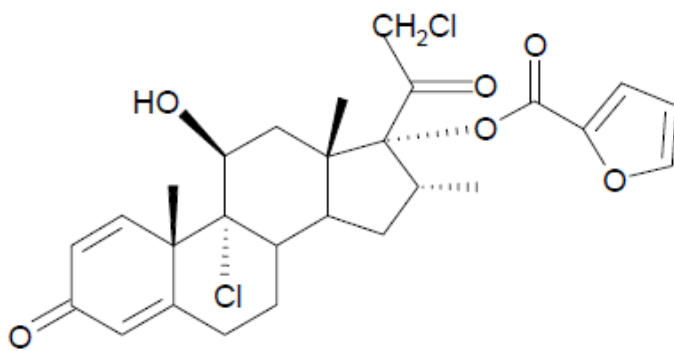
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : *furoate de mométasone*

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$  521,44

Formule développée :



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

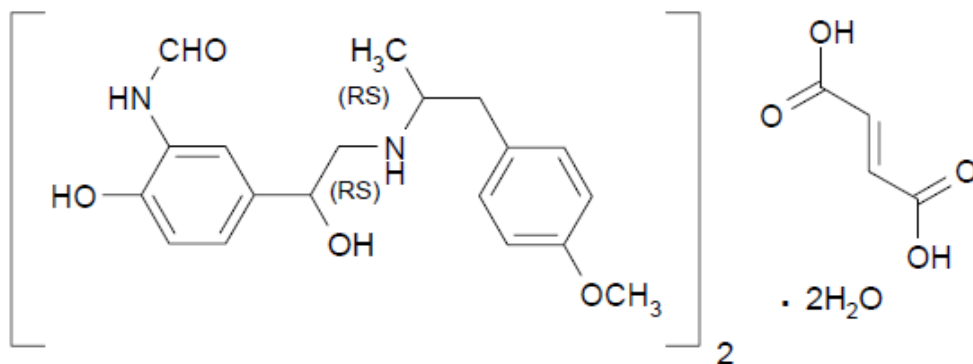
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : *fumarate de formotérol dihydraté*

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2 H_2O$  840,9

Formule développée :



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

## ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de ZENHALE™ ont été établies dans le cadre de trois études cliniques multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire, portant sur des groupes parallèles (P04073, P04334 et P04431), menées pendant 12 à 26 semaines chez 2 255 patients âgés de 12 ans ou plus. Les patients qui souffraient d'un asthme persistant non maîtrisé par des doses de corticostéroïdes faibles, modérées ou élevées administrées par inhalation (les VEMS moyens se situaient au départ entre 66 et 75 % de la valeur normale prédite) ont été inscrits aux études portant sur ZENHALE™ 50/5, ZENHALE™ 100/5 ou ZENHALE™ 200/5, respectivement. Toutes les études comprenaient une période de préinclusion de 2 à 3 semaines au cours de laquelle le furoate de mométasone a été administré en vue d'établir un niveau de maîtrise de l'asthme, conformément à la pratique médicale actuelle. Deux études cliniques ont comparé ZENHALE™ à chacun de ses ingrédients actifs, le furoate de mométasone et le formotérol, et une étude clinique a comparé deux différentes teneurs de ZENHALE™ au furoate de mométasone administré seul. Les détails de la méthodologie de chaque étude sont présentés au tableau 4.

## Aspect démographique et méthodologie de l'étude

**Tableau 4 : Résumé des données démographiques sur les patients en ce qui concerne les études cliniques portant sur l'innocuité et l'efficacité de ZENHALE™ (FM/F) dans le traitement de l'asthme**

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

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'étude <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durée</li> <li>● Paramètres d'évaluation primaires</li> </ul>	Posologie	Nombre de sujets	Population de sujets <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tranche d'âge (âge moyen)</li> <li>● Hommes / femmes</li> <li>● VEMS moyen / VEMS moyen prédit au départ en pourcentage</li> </ul>
P04431	Répartition aléatoire Multicentrique Double insu Groupes parallèles Non contrôlée par placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 semaines</li> <li>● Variation entre la valeur initiale et celle de la 12<sup>e</sup> semaine de l'ASC<sub>0-12 h</sub> du VEMS</li> </ul>	FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour FM/F 200/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour FM à 200 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations, 2 fois par jour	233 255 240 Total = 728	Adultes et adolescents souffrant d'asthme persistant et ayant déjà été traités par des CSI à doses élevées <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12-84 (48)</li> <li>● 319 / 409</li> <li>● 2,05 L / 66 %</li> </ul>

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

## Résultats des études

L'efficacité supérieure de ZENHALE™ a été démontrée pour tous les paramètres d'évaluation primaires mesurant la fonction pulmonaire et les détériorations de l'asthme, ainsi que pour les paramètres d'évaluation secondaires clés mesurant les réveils nocturnes et la maîtrise de l'asthme.

### Paramètres d'évaluation primaires

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

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

Dans une étude de 12 semaines (P04431) menée chez des sujets atteints d'asthme persistant et ayant déjà manifesté des détériorations de l'asthme cliniquement établie ou une diminution de la fonction pulmonaire, on a observé, chez les patients traités par ZENHALE™ 100/5 et

ZENHALE™ 200/5, une amélioration supérieure de l'ASC moyenne du VEMS statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales, comparativement aux patients traités par le furoate de mométasone à raison de 200 µg ( $p < 0,001$ ). Les patients recevant ZENHALE™ 200/5 ont présenté, par rapport aux mesures de départ, une amélioration numérique des mesures de VEMS en série supérieure à celle des patients recevant ZENHALE™ 100/5 pendant toute la période de traitement de 12 semaines.

**Tableau 5 : Résultats du programme évaluant l'efficacité clinique de ZENHALE™ (FM/F) mesurée par l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS [VEMS MOYEN sur 12 heures en litres<sup>a</sup> et ASC du VEMS en litres (L) x heures (h)]**

Groupe de traitement	N <sup>b</sup>	Variation entre les valeurs initiales et celles à la 12 <sup>e</sup> semaine			Valeurs <i>p</i> significatives (FM/F vs autres volets de traitement)
		ASC <sub>0-12h</sub> moyenne du VEMS en litres (variation par rapport aux valeurs initiales en %) <sup>a</sup>	ASC <sub>0-12h</sub> du VEMS en L x h		
			Variation vs valeurs initiales	Différence par rapport au FM/F	
<b>P04073</b>					
FM/F 50/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	155	0,33 L (13,8 %)	4,00	–	–
FM à 50 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	156	0,21 L (9,0 %)	2,53	1,47	FM/F vs FM, $p = 0,001$
F à 5 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	146	0,32 L (12,3 %)	3,83	0,17	n. s.
Placebo : 2 inhalations 2 fois par jour	129	0,09 L (4,1 %)	1,11	2,89	FM/F vs placebo, $p < 0,001$
<b>P04334</b>					
FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	166	0,26 L (11,7 %)	3,11	–	–
FM à 100 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	169	0,11 L (5,7 %)	1,30	1,81	FM/F vs FM, $p < 0,001$
F à 5 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	135	0,16 L (8,5 %)	1,93	1,18	n. s.
Placebo : 2 inhalations 2 fois par jour	128	0,05 L (3,9 %)	0,57	2,54	FM/F vs placebo, $p < 0,001$

**P04431**

FM/F 100/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	204	0,30 L (14,4 %)	3,59	–	–
FM/F 200/5 en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	231	0,35 L (16,8 %)	4,19	–	–
FM à 200 µg en aérosol-doseur : 2 inhalations 2 fois par jour	211	0,17 L (7,6 %)	2,04	1,55 2,15	FM/F 100/5 vs FM, $p < 0,001$ FM/F 200/5 vs FM, $p < 0,001$

FM/F = furoate de mométasone/fumarate de formotérol en association (ZENHALE™); FM = furoate de mométasone; F = fumarate de formotérol; VEMS = volume expiratoire maximal (L) par seconde; ASC = aire sous la courbe; n. s. = non significatif  
<sup>a</sup> VEMS moyen sur 12 heures en litres =  $ASC_{0-12h}$  du VEMS en L x heures divisé par l'intervalle d'évaluation sérielle de 12 heures

<sup>b</sup> N est le nombre de sujets présentant des données pendant 12 semaines.

Lors des études P04073 et P04334, un nombre significativement moins important sur le plan statistique de détériorations d'asthme cliniquement établie ou de diminution de la fonction pulmonaire a été observé chez les patients recevant ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 que chez les patients ayant reçu le formotérol (le traitement de comparaison principal) ou le placebo ( $p < 0,001$ ). De même, chez les patients ayant reçu ZENHALE™ 50/5 ou 100/5, le délai jusqu'à la première détérioration d'asthme cliniquement établie ou diminution de la fonction pulmonaire était plus long que celui observé chez les patients ayant reçu le formotérol (le traitement de comparaison principal) ou le placebo ( $p < 0,001$ ). Les résultats sont présentés de façon détaillée au tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats sur les détériorations de l'asthme [détérioration de l'asthme cliniquement établie ou diminution de la fonction pulmonaire]**

<b>Étude P04073</b>				
Détériorations de l'asthme N (%)	<b>FM/F en aérosol- doseur à 100/10 µg 2 f.p.j. n = 182</b>	<b>FM en aérosol- doseur à 100 µg 2 f.p.j. n = 188</b>	<b>F en aérosol- doseur à 10 µg 2 f.p.j. n = 188</b>	<b>Placebo n = 188</b>
Premières détériorations de l'asthme*	30 (16,5 %)	53 (28,2 %)	84 (44,7 %)	86 (45,7 %)
Diminution du VEMS**	6 (3,3 %)	14 (7,4 %)	28 (14,9 %)	30 (16,0 %)
Diminution du DEP**	23 (12,6 %)	36 (19,1 %)	46 (24,5 %)	43 (22,9 %)
Traitement aux urgences	0	0	2 (1,1 %)	1 (0,5 %)
Hospitalisation	0	0	0	0
Traitement au moyen d'anti- asthmatiques exclus de l'étude §	2 (1,1 %)	4 (2,1 %)	15 (8,0 %)	15 (8,0 %)
<b>Étude P04334</b>				
Détériorations de l'asthme N (%)	<b>FM/F en aérosol- doseur à 200/10 µg 2 f.p.j. n = 192</b>	<b>FM en aérosol- doseur à 200 µg 2 f.p.j. n = 192</b>	<b>F en aérosol- doseur à 10 µg 2 f.p.j. n = 202</b>	<b>Placebo n = 196</b>
Premières détériorations de l'asthme*	58 (30 %)	65 (34 %)	109 (54 %)	109 (56 %)
Diminution du VEMS**	18 (9 %)	19 (10 %)	31 (15 %)	41 (21 %)
Diminution du DEP**	37 (19 %)	41 (21 %)	62 (31 %)	61 (31 %)
Traitement aux urgences	0	1 (< 1 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)
Hospitalisation	1 (< 1 %)	0	0	0
Traitement au moyen d'anti- asthmatiques exclus de l'étude ‡	2 (1 %)	4 (2 %)	17 (8 %)	8 (4 %)

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

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

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

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

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

### ***Paramètres d'évaluation secondaires***

Études P04073 et P04334 : Une amélioration importante sur le plan clinique a été observée d'après les réponses au questionnaire sur la qualité de vie en présence d'asthme (mesurée par l'AQLQ(S) ou *Asthma Quality of Life Questionnaire* 12+) et au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (mesurée par l'ACQ ou *Asthma Control Questionnaire*) chez les patients recevant ZENHALE™ 50/5 ou 100/5, comparativement aux patients recevant le placebo. Au terme de l'étude, les patients recevant ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 présentaient une amélioration importante sur le plan clinique de leur qualité de vie, particulièrement en ce qui concerne l'asthme, comparativement aux patients sous placebo avec une différence observée de 0,62 point [IC à 95 %, 0,44 à 0,81] ou de 0,50 point [IC à 95 %, 0,32 à 0,68], respectivement, selon les réponses au questionnaire AQLQ(S) 12+. Les patients recevant ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 étaient plus susceptibles de connaître une bonne maîtrise de leur asthme à la fin de l'étude que les patients recevant le placebo (la différence observée était de 0,60 point [IC à 95 %, 0,43 à 0,78] ou de 0,54 point [IC à 95 %, 0,39 à 0,70] respectivement, selon les réponses au questionnaire ACQ).

Chez les patients ayant reçu ZENHALE™ 50/5 ou 100/5, la réduction de la proportion des nuits marquées par des réveils nocturnes dus à l'asthme ayant nécessité le recours à un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action au cours de la durée du traitement de 26 semaines, a été significativement supérieure sur le plan statistique à celle observée chez les patients sous placebo (le traitement de comparaison principal) et chez ceux traités par le fumarate de formotérol ( $p \leq 0,035$ ).

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

Les patients ayant reçu ZENHALE™ 50/5 ou 100/5 montraient une diminution significative sur le plan statistique de l'utilisation d'un traitement de secours par un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action et une diminution des symptômes de l'asthme comparativement aux patients sous placebo (le traitement de comparaison principal), au terme de l'étude ( $p \leq 0,004$ ).

### ***Tachyphylaxie***

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Chez l'animal

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

### Chez l'humain

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

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

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

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

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

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

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

**Effets sur l'axe HHS :** Les effets du furoate de mométasone en inhalation, administré sous forme de ZENHALE™, sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de deux études cliniques menées chez des patients souffrant d'asthme. On a évalué la fonction de l'axe HHS par la mesure de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures. Les effets de ZENHALE™ sur les taux plasmatiques de cortisol ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

Lors d'une étude au su, contrôlée par placebo et par traitement actif, d'une durée de 42 jours, 60 patients âgés de 18 ans ou plus souffrant d'asthme ont été répartis aléatoirement pour recevoir deux inhalations deux fois par jour de l'un des traitements suivants : ZENHALE™ 100/5, ZENHALE™ 200/5, association propionate de fluticasone/xinafoate de salmétérol à 230 µg/21 µg ou le placebo. Au 42<sup>e</sup> jour, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de l'ASC<sub>0-24 h</sub> du taux de cortisol plasmatique était inférieure de 8 % pour le groupe traité par ZENHALE™ 100/5 (n = 13), de 22 % pour celui traité par ZENHALE™ 200/5 (n = 15) et de 34 % pour celui recevant l'association propionate de fluticasone/xinafoate de salmétérol à 230 µg/21 µg (n = 16), comparativement au groupe sous placebo.

Lors d'une étude d'innocuité de 52 semaines, on a effectué une analyse principale de l'ASC du taux plasmatique de cortisol sur 24 heures chez 57 patients souffrant d'asthme qui ont reçu 2 inhalations deux fois par jour de ZENHALE™ 100/5, de ZENHALE™ 200/5, de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 125/25 ou de l'association propionate de fluticasone/salmétérol 250/25. À la 52<sup>e</sup> semaine, l'ASC<sub>0-24 h</sub> moyenne du taux plasmatique de cortisol était inférieure de 2,2 %, de 29,6 %, de 16,7 % et de 32,2 % à celle mesurée initialement pour le groupe traité par ZENHALE™ 100/5 (n = 18), celui traité par ZENHALE™ 200/5 (n = 20), celui traité par l'association propionate de fluticasone / salmétérol 125/25 (n = 8) et celui traité par l'association propionate de fluticasone / salmétérol 250/25 (n = 11), respectivement.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

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

### Études de toxicité

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

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

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

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

### Mutagenèse

#### ***Furoate de mométasone***

Le furoate de mométasone n'a pas exercé d'effet mutagène lors du test des lymphomes de la souris et du test biologique de mutagenèse du microsome mammifère/*Salmonella/Escherichia coli*. Aux doses cytotoxiques seulement, le furoate de mométasone a entraîné *in vitro* une augmentation des aberrations chromosomiques dans les cultures de cellules ovariennes de hamsters chinois au cours de la phase sans activation, sauf en présence de la fraction S9 du foie de rat. Toutefois, le furoate de mométasone n'a pas induit d'aberrations chromosomiques *in vitro* lors du test d'aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamsters chinois ou du test *in vivo* du micronoyau sur les érythrocytes de la moelle osseuse de la souris, du test de clastogénicité dans la moelle osseuse du rat et du test de clastogénicité des cellules germinales de souris mâles. Le furoate de mométasone n'a pas non plus induit une synthèse d'ADN non programmée *in vivo* dans les hépatocytes du rat. La découverte de simples aberrations

chromosomiques au cours de la phase sans activation dans le test sur les cellules ovariennes de hamsters chinois serait liée à la cytotoxicité, mais elle n'aurait pas une valeur importante dans l'évaluation du risque associé au furoate de mométasone en raison des résultats négatifs obtenus au cours de la phase S9 de ce test, des résultats négatifs dans un deuxième test d'aberrations chromosomiques *in vitro* (test sur des cellules pulmonaires de hamsters chinois) et des résultats négatifs dans trois tests d'aberrations chromosomiques *in vivo*.

### ***Fumarate de formotérol***

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

### **Carcinogénèse**

#### ***Furoate de mométasone***

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

#### ***Fumarate de formotérol***

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

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

Deux études sur des rats, couvrant différents intervalles de doses, ont montré une augmentation des léiomyomes mésovariens. Ces néoplasmes bénins sont habituellement associés à des traitements prolongés chez des rats recevant de fortes doses de médicaments ciblant les récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques. On a également observé une augmentation de l'incidence de kystes ovariens et de tumeurs bénignes de la granulosa et de la thèque; chez la rate, les bêta-agonistes sont reconnus pour exercer des effets sur l'ovaire qui sont fort probablement propres

aux rongeurs. Lors de la première étude au cours de laquelle des doses plus élevées ont été utilisées, la présence d'autres types de tumeurs a été observée, mais l'incidence de ces tumeurs était comparable à celles enregistrées chez des populations témoins lors d'études antérieures; de plus, ces tumeurs n'ont pas été observées dans l'étude utilisant des doses plus faibles.

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

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

### Effets toxiques sur la reproduction

#### ***Furoate de mométasone***

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

#### ***Fumarate de formotérol***

Les études portant sur la reproduction chez le rat n'ont pas révélé d'altération de la fertilité à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 3 mg/kg (soit environ 1 000 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour inhalation chez l'humain, d'après le calcul en mg/m<sup>2</sup>).

### Tératogenèse

Tout comme d'autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone exerce des effets tératogènes chez les rongeurs et les lapins. Des études de tératologie ont été menées chez des rats, des souris et des lapins en utilisant les voies orale, topique et(ou) sous-cutanée. Les effets notés ont été une hernie ombilicale chez les rats, une fissure palatine chez les souris et une agénésie de la vésicule biliaire, une hernie ombilicale et une flexion des pattes avant chez les lapins. Des réductions du gain de poids maternel et des effets sur la croissance des fœtus (poids du fœtus plus faible et/ou ossification retardée) ont également été observés chez les rats, les lapins et les souris, et le taux de survie était réduit chez les petits de la souris.

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. MONOGRAPHIE DE PRODUIT : <sup>Pr</sup>**FORADIL**\* (fumarate de formotérol en gélules de poudre sèche pour inhalation)
2. Présentation de drogue nouvelle (PDN) : **AZMAX Twisthaler**\* (furoate de mométasone en poudre sèche pour aérosol) : monographie du produit datée du 3 février 2001
3. Meltzer E et coll. Low-dose Mometasone Furoate/Formoterol Therapy: Efficacy and Safety Findings from a Study Investigating a New Combination Therapy in Subjects Whose Asthma was Inadequately Controlled Using Low-Dose Inhaled Corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):AB196.
4. Nathan R et coll. Twenty-Six-Week Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol 200/10 µg Combination Treatment in Persistent Asthmatics Previously Uncontrolled on Medium-Dose Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Proceedings.* 2010;31(4):269-279.
5. Weinstein S et coll. Twelve-Week Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol 200/10 mcg and 400/10 mcg Combination Treatments in Patients With Persistent Asthma Previously Receiving High-Dose Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):280-289.
6. Maspero J, et coll. Long-Term Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Combination for Treatment of Patients With Persistent Asthma. *Journal of Asthma.* 2010;47(10):1106-1115.
7. Bernstein D et coll. Non-Inferiority Efficacy Comparison of Mometasone Furoate/Formoterol Versus Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Therapies in Subjects With Persistent Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010;6(Suppl 2)

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

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr ZENHALE™

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

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament

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

ZENHALE™ est utilisé deux fois par jour chez les personnes asthmatiques âgées de 12 ans ou plus qui ont besoin d'un traitement contre l'asthme et dont le médecin recommande un traitement associatif. ZENHALE™ n'est pas un médicament de secours. Votre médecin devrait vous prescrire un médicament de secours. Prenez votre médicament de secours si des symptômes d'asthme se manifestent soudainement.

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

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

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

##### Les effets de ce médicament

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

- Le furoate de mométasone est un corticostéroïde. Les corticostéroïdes sont indiqués pour prévenir les crises d'asthme en raison de leur effet anti-inflammatoire (réduction de l'enflure et de l'irritation de la paroi des étroits conduits aériens des poumons, ce qui soulage les difficultés respiratoires).

- Le fumarate de formotérol dihydraté est un bronchodilatateur à longue durée d'action. Les bronchodilatateurs favorisent le maintien de la dilatation des conduits aériens des poumons. Ce médicament facilite la respiration en permettant la relaxation des spasmes musculaires dans les conduits aériens des poumons. Son effet dure 12 heures.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

##### **Ne prenez pas ZENHALE™**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au furoate de mométasone, au fumarate de formotérol dihydraté ou à n'importe lequel des ingrédients que contient ce produit.
- Si vous êtes âgé(e) de moins de 12 ans.

##### Les ingrédients médicinaux

Furoate de mométasone et fumarate de formotérol dihydraté.

##### Les ingrédients non médicinaux

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

##### Les formes posologiques

ZENHALE™ est offert en inhalateur renfermant 50, 100 ou 200 microgrammes de furoate de mométasone et 5 microgrammes de fumarate de formotérol par pression du poussoir (inhalation).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde importantes pour les patients asthmatiques

Le formotérol, un des composants de ZENHALE™, peut accroître le risque de décès liés à l'asthme. Il peut également augmenter le risque d'hospitalisation due à l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Par conséquent :

- Votre médecin évaluera le degré de maîtrise de votre asthme à intervalles réguliers. Vous ne devez utiliser ZENHALE™ que lorsque votre médecin juge que d'autres antiasthmatiques (p. ex. un traitement au moyen de corticostéroïdes en inhalation et d'un médicament de secours « au besoin ») ne vous permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate, ou que vous devez recourir à un double traitement d'entretien pour assurer la maîtrise de votre asthme.
- Vous ne devriez pas prendre ZENHALE™ comme médicament initial, à moins que votre médecin en décide autrement.

Lorsque la maîtrise de votre asthme sera atteinte et maintenue, votre médecin évaluera votre état à intervalles réguliers. ZENHALE™ ne devrait être utilisé que lorsqu'un corticostéroïde en inhalation ne vous permet pas d'obtenir une maîtrise adéquate de vos symptômes d'asthme.

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

- vous êtes diabétique;
- vous avez une tension artérielle élevée ou vous avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint(e) d'une maladie du foie ou d'une cirrhose;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde ou de glande surrénale;
- votre taux sanguin de potassium est faible;
- vous avez actuellement ou vous avez déjà eu la tuberculose;
- vous êtes atteint(e) d'herpès (virus de l'herpès simplex) oculaire ou de tout autre type d'infection non traitée.

Si vous êtes enceinte, si vous avez l'intention de devenir enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre ZENHALE™.

### Information importante à l'intention des utilisateurs de ZENHALE™

- Si vos symptômes s'aggravent (recours plus fréquent à un médicament de secours, chute du débit de pointe ou réveils nocturnes en raison des symptômes) ou si votre état ne s'améliore pas après l'instauration de votre traitement par ZENHALE™, communiquez dès que possible avec votre médecin.

- ZENHALE™ ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes d'asthme qui se manifestent soudainement.
- Même si vous vous sentez mieux, n'interrompez pas votre traitement par ZENHALE™ sans le consentement de votre médecin. Pour éviter les crises d'asthme, suivez les directives de votre médecin pour mettre fin progressivement à votre traitement par ZENHALE™.
- Si vous preniez des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop et que votre médecin a procédé à une réduction progressive de la dose de votre médicament en vue d'instaurer le traitement par ZENHALE™, il se peut que vous présentiez de nouveau des symptômes d'allergie, comme le picotement et l'écoulement des yeux ou l'éruption cutanée, qui avaient été maîtrisés par votre traitement précédent. Votre médecin vous expliquera comment prendre ces symptômes en charge. Au cours de cette période, si vous commencez à ressentir des douleurs articulaires ou musculaires, ou si vous vous sentez déprimé(e), fatigué(e) ou léthargique, parlez-en à votre médecin.
- La prise de corticostéroïdes en comprimés ou en sirop peut s'imposer en cas de crise d'asthme grave, en présence d'une autre maladie ou en période de stress. Il se peut que votre médecin vous prescrive des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop à garder sur vous en tout temps et qu'il vous remette une carte contenant de l'information sur les circonstances où il convient de prendre ces médicaments et leur mode d'emploi.
- La croissance des adolescents âgés de 12 ans ou plus qui prennent ZENHALE™ peut être plus lente que celle des autres.
- Les patients qui reçoivent un traitement aux corticostéroïdes en inhalation doivent éviter d'entrer en contact avec les personnes atteintes de rougeole ou de varicelle. Si vous ou votre enfant êtes exposés, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Les patients qui prennent des corticostéroïdes par inhalation doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler les éventuels signes de cataracte, de glaucome (consultez régulièrement votre spécialiste de la vision) et d'ostéoporose (diminution de la densité osseuse).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

- les bêta-bloquants (comme l'aténolol et le propranolol, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle), y compris les gouttes pour les yeux (comme le collyre de timolol indiqué dans le traitement du glaucome);
- le kétoconazole (un antifongique);
- les corticostéroïdes (pour administration orale ou pour injection);
- les diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination de l'eau);
- les médicaments de la catégorie des xanthines (comme la théophylline et l'aminophylline) indiqués dans le traitement de l'asthme;
- les médicaments indiqués pour rétablir le battement cardiaque rapide ou irrégulier (comme la quinidine);
- les antidépresseurs tricycliques;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
- la terfénadine ou l'astémizole (antihistaminique indiqué dans le traitement des allergies);
- d'autres médicaments contenant des bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (p. ex. le formotérol et le salmétérol);
- la disopyramide, la procainamide et les phénothiazines.

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

### Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui convient le mieux à votre cas particulier. La dose habituelle est de deux inhalations le matin et de deux inhalations le soir. Il est important que vous preniez ZENHALE™

tous les jours, même si vous ne présentez aucun symptôme d'asthme.

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

### Mode d'emploi

#### Composantes de l'inhalateur ZENHALE™

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

- La cartouche en métal qui contient le médicament.
- Le poussoir de commande en plastique bleu qui expulse le médicament de la cartouche. L'embout buccal du poussoir est recouvert d'un capuchon.

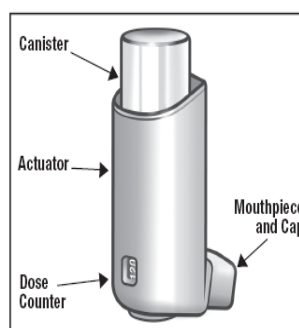


Figure 1

Canister = Cartouche  
 Actuator = Poussoir  
 Dose counter = Compteur  
 Mouthpiece and Cap = Embout buccal et capuchon

L'inhalateur renferme 120 doses (inhalations).

Le poussoir en plastique bleu de l'inhalateur est doté d'un compteur. Le compteur affiche le nombre de doses (inhalations) qui restent dans la cartouche. Au départ, le compteur affiche 124 doses. Chaque fois que vous appuyez sur la cartouche, une dose de médicament est expulsée, et le chiffre affiché dans la fenêtre du compteur recule de un. Le compteur arrêtera son compte à rebours à 0.

On recommande de ne pas retirer la cartouche du poussoir pour éviter que le nombre de doses affichées dans la fenêtre du compteur recule de un et(ou) qu'une dose soit expulsée au moment de la réinsertion.

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

#### Avant d'utiliser votre inhalateur ZENHALE™

Retirez le capuchon de l'embout buccal du poussoir (voir la figure 2). Assurez-vous que l'embout buccal ne contient pas de corps étrangers et que la cartouche est bien insérée dans le poussoir.

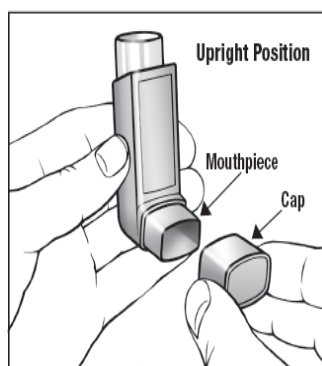


Figure 2

Upright position = Position verticale  
Mouthpiece = Embout buccal  
Cap = Capuchon

La première fois que vous utiliserez l'inhalateur, vous devrez amorcer la pompe en vaporisant quatre doses (inhalations) en l'air, loin de votre visage. Secouez bien l'inhalateur avant chacune des quatre pressions du poussoir. Une fois que vous aurez amorcé l'inhalateur quatre fois, le compteur devrait afficher « 120 ». Vous devrez également amorcer l'inhalateur en appuyant quatre fois sur le poussoir si vous ne l'avez pas utilisé depuis plus de cinq jours.

#### Utilisation adéquate de votre inhalateur ZENHALE™

Vous devez être en position verticale pour prendre ZENHALE™.

#### Évitez de vaporiser le produit dans vos yeux.

1. Retirez le capuchon de l'embout buccal du poussoir.
2. Tenez l'inhalateur en position verticale entre le pouce et l'index, **et secouez-le**.
3. Expirez profondément par la bouche jusqu'à ce que vous ne puissiez plus expulser d'air de vos poumons. Tenez l'inhalateur en position verticale et posez votre bouche sur l'embout buccal. Fermez vos lèvres sur l'embout buccal (voir la figure 3).

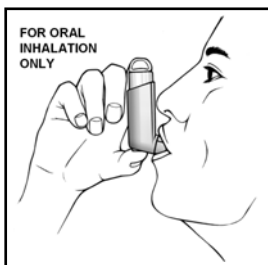


Figure 3

FOR ORAL INHALATION ONLY = POUR INHALATION ORALE SEULEMENT

4. En inspirant profondément et lentement par la bouche, appuyez fermement sur la cartouche jusqu'à ce qu'elle atteigne le fond du poussoir. Retirez votre doigt de la cartouche.
5. Quand vous aurez fini d'inspirer, retenez votre souffle jusqu'à 10 secondes, ou aussi longtemps que vous le pouvez. Retirez ensuite l'inhalateur de votre bouche et expirez par le nez en gardant les lèvres pincées.
6. Avant d'appuyer une seconde fois sur le poussoir (deuxième inhalation), attendez environ **30 secondes, secouez de nouveau vigoureusement l'inhalateur et répétez** les étapes 3 à 5.
7. Remettez immédiatement et fermement le capuchon sur le poussoir après la deuxième inhalation. N'appliquez pas de force excessive.
8. Après les deux inhalations, rincez bien votre bouche avec de l'eau. N'avalez pas cette eau.

#### Remplacement de l'inhalateur ZENHALE™

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

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

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

#### Nettoyage de votre inhalateur ZENHALE™

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

Consignes pour le nettoyage courant :

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

**Utilisation d'une chambre d'inhalation**

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

**Dose excessive**

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

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

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

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

**Dose oubliée**

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

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

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

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, ZENHALE™ peut avoir des effets secondaires, mais ce ne sont pas tous les patients qui connaîtront ces effets.

Les effets secondaires peuvent inclure la nausée, les maux de tête, l'enrouement, les tremblements, la fièvre, la nervosité, les étourdissements, la perturbation du sommeil, les crampes musculaires, les maux de gorge, l'arrondissement du visage, la perte de masse osseuse et la sécheresse buccale.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fré- quents	Candidose buccale : infection fongique de la bouche. La candidose buccale est moins susceptible de se manifester si vous rincez votre bouche avec de l'eau et la recrachez après avoir pris ZENHALE™.		√	
	Accélération ou irrégularité des battements cardiaques		√	
Peu fré- quents	Élévation de la tension artérielle		√	
	Réactions allergiques : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, rougeur oculaire ou enflure des yeux, des lèvres et de la gorge, difficulté à respirer ou douleur aux articulations			√

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

Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Augmentation de la pression oculaire (glaucome) ou cataractes (opacité du cristallin), vision trouble, douleur aux yeux		√	
Apparition soudaine de toux, de respiration sifflante ou de difficulté à respirer (bronchospasme) lors de l'inhalation de ZENHALE™.			√ Dans ce cas, utilisez votre médicament de secours et communiquez avec votre médecin immédiatement.

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

- Conservez ZENHALE™ entre 15 °C et 30 °C. Si l'inhalateur est exposé à de basses températures, attendez qu'il atteigne la température ambiante (vous pouvez, par exemple, le réchauffer entre vos mains) avant de l'utiliser.
- Contenu sous pression. Ne pas mettre l'inhalateur dans l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'une cuisinière ou d'une autre source de chaleur. Ne pas perforer ou incinérer le contenant ni le conserver à une température supérieure à 50 °C.

**MISE EN GARDE :** N'utilisez pas ZENHALE™ après sa date de péremption, laquelle apparaît sur la boîte et la cartouche. La date de péremption correspond à la dernière journée du mois indiqué.

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

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345;
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
  - par courrier : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa ON K1A 0K9

Des étiquettes de poste prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Il se peut que vous ayez à relire cette notice d'accompagnement. **Ne la jetez pas** avant d'avoir pris tout votre médicament.

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

**Merck Canada Inc.**  
Kirkland (Québec) H9H 4M7  
1 800 463-5442

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 30 juin 2011

©2011 Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc. Tous droits réservés.

™ Marque de commerce de Schering-Plough Ltd, utilisée sous licence.

