

TOLÉRANCE ET BON USAGE - ONBREZ® BREEZHALER®

• Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

Onbrez Breezhaler est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action indiqué uniquement dans le traitement de la BPCO et ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques compte tenu de l'absence de données à long terme dans le traitement de l'asthme.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration d'Onbrez Breezhaler. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction allergique (en particulier des difficultés à respirer ou à déglutir, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage, une urticaire, une réaction cutanée), Onbrez Breezhaler doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation d'Onbrez Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Onbrez Breezhaler doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Aggravation de la maladie

Onbrez Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire en traitement de secours. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par Onbrez Breezhaler, l'état du patient et la conduite thérapeutique de la BPCO devront être réévalués.

La dose quotidienne d'Onbrez Breezhaler ne doit pas excéder la dose maximale de 300 microgrammes.

Effets systémiques

Bien qu'aucun effet cliniquement significatif sur l'appareil cardiovasculaire ne soit généralement observé après l'administration d'Onbrez Breezhaler aux doses recommandées, comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension), chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Effets cardiovasculaires

Comme les autres bêta 2 agonistes, l'indacatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta 2 agonistes, mais la signification clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta 2 agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les médicaments contenant des LABA tels qu'Onbrez Breezhaler doivent être utilisés avec précaution en cas d'allongement de l'intervalle QT avéré ou suspecté ou en cas de traitement concomitant par un médicament agissant sur l'intervalle QT.

Hypokaliémie

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémisants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques.

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des élévations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Onbrez Breezhaler.

Lors des études cliniques, l'incidence de modifications cliniquement significatives de la glycémie a été généralement plus élevée de 1 à 2 % chez les patients traités par Onbrez Breezhaler aux doses recommandées que chez les patients sous placebo. Onbrez Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

Excipients

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

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

Médicaments sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables d'Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler ne doit pas être utilisé en association avec d'autres bêta-2-agonistes de longue durée d'action ou avec des médicaments contenant des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

Traitement hypokaliémiant

L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémisants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium, ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution.

Bêta-bloquants

Les effets des bêta-bloquants et des bêta-2-agonistes peuvent diminuer ou être antagonisés lorsque ces traitements sont administrés de façon concomitante. L'indacatérol ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) à moins d'une nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

Interactions métaboliques et avec les transporteurs

L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par Onbrez Breezhaler issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions de l'indacatérol avec des médicaments administrés de façon concomitante. Les études in vitro ont montré que l'indacatérol présente un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses aux niveaux d'exposition systémique observés aux doses thérapeutiques préconisées.

• Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'indacatérol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques. Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Onbrez Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

On ne sait pas si l'indacatérol/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'indacatérol/métabolites dans le lait. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Onbrez Breezhaler en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Une diminution du taux de gestation a été observée chez le rat. Néanmoins, il est peu probable que l'indacatérol ait des effets sur les fonctions de reproduction ou la fertilité humaines en cas d'inhalation de la dose maximale recommandée.

• Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses recommandées ont été : rhinopharyngite (14,3%), infections respiratoires hautes (14,2 %), toux (8,2 % pour Onbrez Breezhaler 150 µg et 6,8 % pour Onbrez Breezhaler 300 µg), céphalées (3,7 %) et contractions musculaires (3,5 %). Dans la plupart des cas, ils ont été d'intensité légère ou modérée et leur fréquence diminuait avec la poursuite du traitement.

Aux doses recommandées, le profil d'effets indésirables d'Onbrez Breezhaler chez les patients atteints de BPCO montre des effets systémiques sans répercussions cliniques significatives de la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénérgiques. Les modifications de la fréquence cardiaque ont été en moyenne inférieures à une pulsation par minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable à celle observée avec le placebo. Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'intervalle QTcF par rapport au placebo. La fréquence d'intervalle QTcF notable [soit > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes] et les cas d'hypokaliémie ont été comparables à ceux observés sous placebo. Les variations maximales de la glycémie ont été en moyenne comparables avec Onbrez Breezhaler par rapport au placebo.

Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de phase III d'Onbrez Breezhaler a été mené chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Au total, 4 746 patients ont été exposés à l'indacatérol pendant des durées allant jusqu'à un an à des doses représentant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée. Chez ces patients, 2 611 ont été traités avec 150 microgrammes une fois par jour et 1 157 avec 300 microgrammes une fois par jour. Environ 41 % des patients présentaient une BPCO sévère. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 48 % d'entre eux étant âgés de 65 ans ou plus, et les patients étaient majoritairement caucasiens (80 %).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 selon la classification par classes d'organes MedDRA dans la base de données de sécurité d'emploi dans la BPCO. Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en ordre décroissant selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Infection respiratoire haute	Fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Très fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Rhinopharyngite	Fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Très fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Sinusite	Fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité ¹	Peu Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diabète et hyperglycémie	Peu fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Vertiges	Fréquent
Paresthésies	Peu Fréquent
Affections cardiaques	
Cardiopathie ischémique	Peu fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Fibrillation auriculaire	Peu Fréquent
Palpitations	Peu fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Tachycardie	Peu Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit/éruption cutanée	Peu fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg)
	Fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)

1) Des cas d'hypersensibilité ont été observés depuis la commercialisation d'Onbrez Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée ce qui rend impossible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de cet effet indésirable ou d'établir une relation de causalité avec le médicament. Ainsi, la fréquence de survenue présentée est calculée à partir des données des essais cliniques.

Affections musculo-squelettiques et systémiques Contractions musculaires Myalgie Douleur musculo-squelettique	Fréquent Peu Fréquent Peu fréquent (Onbrez Breezhaler 150 µg) Fréquent (Onbrez Breezhaler 300 µg)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Douleur thoracique Œdème périphérique	Fréquent Fréquent

Globalement, le profil de sécurité d'emploi d'Onbrez Breezhaler administré à raison de 600 microgrammes une fois par jour a été comparable à celui rapporté lors de l'administration des doses recommandées. Un effet indésirable supplémentaire a été des tremblements (fréquents).

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les études cliniques de phase III, les professionnels de santé ont observé lors des visites cliniques que 17 à 20 % des patients en moyenne présentaient une toux sporadique qui survenait habituellement dans les 15 secondes suivant l'inhalation et qui durait généralement 5 secondes (environ 10 secondes chez les fumeurs). Sa fréquence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs. Cette toux suivant l'inhalation n'a entraîné la sortie prématurée d'aucun patient des études menées aux doses recommandées (la toux est un symptôme de la BPCO et 8,2% seulement des patients ont rapporté une toux en tant qu'événement indésirable). Il n'existe pas de données indiquant que la toux survenant après l'inhalation soit associée à un bronchospasme, à des exacerbations, à une aggravation de la maladie ou à un manque d'efficacité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

• **Surdosage**

Chez les patients présentant une BPCO, des doses uniques représentant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée ont été associées à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de l'intervalle QTc.

Un surdosage d'indacatérol est susceptible d'entraîner une exacerbation des effets spécifiques des bêta-2-agonistes : tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie.

Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Onbrez® Breezhaler®.