



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 décembre 2017

furoate de mométasone

ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose, poudre pour inhalation

Boîte de 30 doses (CIP : 34009 359 243 2 2)

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 359 244 9 0)

ASMANEX TWISTHALER 400 µg/dose, poudre pour inhalation

Boîte de 30 doses (CIP : 34009 359 245 5 1)

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 359 246 1 2)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	R03BA07 (corticoïde inhalé)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement continu de l'asthme persistant. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/06/2002 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatif du 26/03/2012 : modification des rubriques « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions », « Grossesse et allaitement », « Effets indésirables », « Liste des excipients » et « nature et contenu de l'emballage extérieur »	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03B R03BA R03BA07	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation Glucocorticoïdes Mométasone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/11/2012 (JO du 09/11/2012).

Dans son dernier avis de renouvellement de l'inscription du 29 février 2012, la Commission a considéré que le SMR de d'ASMANEX TWISTHALER restait important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement continu de l'asthme persistant. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des données issues de la littérature :

Beasley (2015)¹ : étude randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association fixe maléate d'indacatérol + furoate de mométasone au furoate de mométasone seul chez des patients ayant un asthme persistant déjà traité ou nécessitant un traitement par une association corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de délai de survenue de la première exacerbation sévère (entraînant une hospitalisation, une intubation ou le décès) qui était le critère principal de jugement. La fréquence annuelle des exacerbations nécessitant un traitement par corticoïde systémique a été plus faible avec l'association fixe maléate d'indacatérol + furoate de mométasone qu'avec la furoate de mométasone seul (RR = 0,71, IC_{95%} = [0,55 ; 0,90]), p = 0,005).

Meltzer (2012)² : étude randomisée, double-aveugle, avec double ayant évalué l'effet d'une association de furoate de mométasone + formotérol versus les composants individuels de l'association et versus placebo chez des patients ayant un asthme persistant mal contrôlé par corticoïdes inhalés à faible dose. Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (exacerbation nécessitant un traitement d'urgence, une hospitalisation ou un traitement par corticoïde systémique ou une dégradation significative du VEMS > 20 % par rapport à la valeur initiale à chaque visite ou > 30 % par rapport à la valeur initiale pendant ≥ 2 jours consécutifs au cours du traitement) a été plus long avec l'association qu'avec le formotérol seul (p < 0,001) et la variation du VEMS (AUC_{0-12h}) a été plus importante avec l'association qu'avec le furoate de mométasone seul 4,00 versus 2,53 Lh (p = 0,001).

Yang (2013)³ : méta-analyse ayant comparé le furoate de mométaone à d'autres corticoïdes inhalés (budésonide, propionate de fluticasone et béclo-métasone) à doses journalières équipotentes chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère précédemment traités par corticoïde inhalé. Le furoate de mométasone a été supérieur aux autres corticoïdes inhalés en termes de variation du VEMS par rapport à la valeur initiale, de CVF, de VEMS_{25% -75%} et de DEP, toutefois, ces différences sont peu cliniquement pertinentes.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- Les données de tolérance issues des études présentées ci-dessus n'ont pas mis en évidence de signal nouveau de tolérance.
- **Etude de tolérance Maspero (2013)⁴** sur les effets de la mométasone, de la fluticasone et du montélukast sur la densité minérale osseuse chez des adultes ayant un asthme persistant léger à modéré.

¹ Beasley, R. W., Donohue, J. F., Mehta, R., Nelson, H. S., Clay, M., Moton, A., Hederer, B. M. Effect of once-daily indacaterol maleate/mometasone furoate on exacerbation risk in adolescent and adult asthma: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015, 5(2), e006131. doi:10.1136/bmjopen-2014-006131

² Meltzer, E. O., Kuna, P., Nolte, H., Nayak, A. S., & Laforce, C. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function. *Eur Respir J* 2012, 39(2), 279-289. doi:10.1183/09031936.00020310

³ Yang, D., Wang, J., Bunjhoo, H., Xiong, W., Xu, Y., & Zhao, J. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013, 31(1), 26-35

⁴ Maspero, J., Backer, V., Yao, R., Staudinger, H., & Teper, A. (2013). Effects of mometasone, fluticasone, and montelukast on bone mineral density in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 1(6), 649-655.e641. doi:10.1016/j.jaip.2013.07.011

Il s'agit d'une étude phase IV, prospective, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines. Tous les patients ont reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes :

- Furoate de mométasone (MF) 400 µg 1 fois/jour (n = 137)
- Furoate de mométasone (MF) 200 µg 1 fois/jour (n = 140)
- Propionate de fluticasone (PF) 250 µg 2 fois/jour (n = 147)
- Montélukast (ML) 10 mg 1 fois/jour (n = 142)

Les patients ne devaient pas avoir pris de corticoïdes inhalés dans les 3 mois précédant l'étude.

Le critère de jugement principal était la mesure du pourcentage moyen de changement de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne vertébrale lombaire depuis l'inclusion jusqu'au point final de l'étude pour le furoate de mométasone 400 µg versus le montélukast 10 mg. Le point final était la dernière imagerie post inclusion qui était lisible.

Les patients avec un changement ≥ 6 % de diminution de la DMO de la colonne vertébrale, du fémur gauche ou du col fémoral étaient exclus de l'étude.

Résultats :

Sur les 566 patients randomisés, des données au dernier point de l'étude étaient disponibles pour 496 patients.

DMO de la colonne vertébrale lombaire

A la fin de l'étude, la moyenne de la DMO de la colonne vertébrale lombaire a augmenté de 0,9 % (MF 400 µg), 1,2 % (ML), 0,7 % (MF 200 µg), et 1,1 % (FP) sans différence significative pour MF 400 µg versus ML. Aucune différence significative n'a été observée entre ces traitements au point final de l'étude. La seule différence significative entre MF et ML concernant la DMO de la colonne vertébrale lombaire a été une augmentation significativement plus importante avec ML (1,4 %) comparé à MF 200 µg (0,6 % ; $p = 0,030$) à semaine 52. La DMO de la colonne vertébrale lombaire n'a jamais diminué mais a augmenté d'au moins 0,5 % dans tous les groupes de traitement aux semaines 26 et 52.

DMO du fémur gauche

Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements pour les changements de DMO du fémur gauche. Seules de légères augmentations de 0,2 % (MF 400 µg), 0,5 % (ML), 0,3 % (MF 200 µg), et 0,2 % (FP) ont été observées.

DMO du col du fémur

Les changements de la DMO du col du fémur ont été de 0,4 % (MF 400 µg), - 0,2 % (ML), - 0,2 % (MF 200 µg), et -0,4 % (FP). Seule la différence entre MF 400 µg et FP a été statistiquement significative ($p = 0,044$).

➤ Données issues du PSUR couvrant la période du 29 mai 2009 au 22 mai 2012 :

Le PSUR comporte les données de pharmacovigilance pour l'ensemble des formes du furoate de mométasone commercialisé au niveau international.

Données concernant la forme poudre : Aucun élément nouveau n'a été mis en évidence en termes de tolérance.

Les événements suivants, faisant actuellement l'objet d'une surveillance étroite, seront à nouveau suivis dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine : asthme, dyspnée, cataracte, glaucome, élévation de la pression intraoculaire, manque d'efficacité, candidose buccale et pharyngite. Ces événements sont désormais tous considérés comme attendus selon la dernière version du « Company core data sheet » (CCDS) et sont analysés depuis plusieurs années sans qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié

Les événements suivants resteront sous surveillance étroite : pneumonie, retard de croissance et densité osseuse.

➤ Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés :

- Inhibition de la fonction surrénalienne
- Cataracte
- Glaucome
- Retard de croissance
- Diminution de la densité osseuse
- Candidose buccale
- Pharyngite

Risques importants potentiels :

- Hyperactivité psychomotrice
- Troubles du sommeil
- Anxiété
- Dépression
- Agressivité

Informations manquantes :

- Grossesse et allaitement
- personnes âgées

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées pour ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose et 400 µg/dose le 26 mars 2012. Ces modifications ont concerné notamment les rubriques du RCP suivantes (voir le détail des modifications en annexe) :

- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6 Grossesse et allaitement
- 4.8 Effets indésirables (ajout d'effets indésirables psychiatriques et non psychiatriques)

04.3 Conclusion sur le rapport efficacité/effets indésirables

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du rapport efficacité/tolérance qui reste important.

04.4 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité est estimé à 9 447.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁵.

⁵ 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29 février 2012, la place d'ASMANEX TWISTHALER dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose et 400 µg/dose, poudre pour inhalation reste important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatifs des versions du RCP d'ASMANEX TWISTHALER en vigueur lors du dernier examen par la Commission et actuellement en vigueur

ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose et 400 µg/dose

RCP en vigueur en 2009	RCP en vigueur en 2012
4.3. Contre-indications Hypersensibilité (allergie) à l'un des composants (<u>voir rubrique 6.1</u>). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Au cours des essais cliniques, des cas de candidoses buccales, déjà décrites avec la corticothérapie par voie inhalée, ont été rapportés. Un traitement antifongique et l'arrêt du traitement par Asmanex Twisthaler peuvent parfois être nécessaires (<u>voir rubrique 4.8</u>). Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose ou pendant des périodes prolongées. Le risque de retentissement systémique reste moins important qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques potentiels sont une insuffisance surrénale, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, des cataractes et glaucomes. Par conséquent, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme. Une attention particulière est recommandée chez les patients asthmatiques recevant initialement une corticothérapie par voie systémique lors du relais par le furoate de mométasone inhalé. En effet, des cas de décès par insuffisance surrénale ont été rapportés chez des patients initialement traités par corticoïdes par voie systémique lorsqu'ils étaient transférés à la	4.3. Contre-indications Hypersensibilité (allergie) connue à la substance active ou à l'un des excipients (<u>voir rubrique 6.1</u>). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Au cours des essais cliniques, des cas de candidoses buccales, déjà décrites avec la corticothérapie par voie inhalée, ont été rapportés. Un traitement antifongique et l'arrêt du traitement par Asmanex Twisthaler peuvent parfois être nécessaires (<u>voir rubrique 4.8</u>). Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose ou pendant des périodes prolongées. Le risque de retentissement systémique reste moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier d'un patient à l'autre et en fonction du corticoïde. Les effets systémiques potentiels sont syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, insuffisance surrénale, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataractes, glaucomes et, plus rarement, troubles psychologiques et comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou agressivité (en particulier chez les enfants). Par conséquent, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme. Une attention particulière est recommandée chez les patients asthmatiques recevant initialement une corticothérapie par voie systémique lors du relais par le furoate de mométasone inhalé. En effet, des cas de décès par insuffisance surrénale ont été rapportés chez des patients initialement traités par corticoïdes par voie systémique lorsqu'ils étaient transférés à la

corticothérapie par voie inhalée dont le passage systémique est plus faible. Après l'arrêt des corticoïdes systémiques, plusieurs mois sont le plus souvent nécessaires pour le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Pendant la période de diminution de la corticothérapie orale, les patients peuvent ressentir des symptômes liés au sevrage des corticoïdes tels que douleurs musculaires et articulaires, asthénie et état dépressif, alors que la fonction ventilatoire reste stable ou même s'améliore. Les patients devront être encouragés à continuer le traitement par le furoate de mométasone inhalé ainsi qu'à poursuivre la diminution progressive de la corticothérapie par voie systémique sauf si des signes objectifs d'insuffisance surrénale apparaissent. En cas d'insuffisance surrénale avérée, il conviendra de ré-augmenter la dose de corticoïde systémique avant de reprendre la diminution des doses par palier progressif. En situation de stress telle que la survenue d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, d'une infection, ou d'une crise d'asthme grave, les patients récemment sevrés de la corticothérapie systémique pourront nécessiter une supplémentation par une cure courte de corticoïdes administrés par voie systémique. Celle-ci sera ensuite progressivement diminuée en fonction de la réduction des symptômes. De tels patients devront disposer de corticoïdes oraux si nécessaire et il leur sera recommandé de se munir d'une carte personnelle spécifiant leur besoin éventuel d'une supplémentation en corticoïde et le dosage recommandé en situation de stress. Le contrôle régulier de la fonction cortico-surrénale avec dosage spécifique du cortisol plasmatique matinal, est recommandé. Chez des patients traités au préalable par voie systémique, le transfert à la corticothérapie inhalée peut parfois démasquer des allergies jusque là contrôlées par la corticothérapie systémique. Un traitement symptomatique est alors recommandé. Le furoate de mométasone n'a pas les propriétés d'un bronchodilatateur, il n'est pas indiqué en traitement d'urgence pour soulager les symptômes aigus ; il conviendra par conséquent de préciser au patient de toujours garder à disposition un médicament bronchodilatateur de courte durée d'action par voie inhalée en cas de besoin. Il convient également d'informer les patients qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement des symptômes d'asthme n'est pas obtenu avec la dose habituellement efficace de bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action et/ou si le débit de pointe chute. Ceci peut être le	corticothérapie par voie inhalée dont le passage systémique est plus faible. Après l'arrêt des corticoïdes systémiques, plusieurs mois sont le plus souvent nécessaires pour le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Pendant la période de diminution de la corticothérapie orale, les patients peuvent ressentir des symptômes liés au sevrage des corticoïdes tels que douleurs musculaires et articulaires, asthénie et état dépressif, alors que la fonction ventilatoire reste stable ou même s'améliore. Les patients devront être encouragés à continuer le traitement par le furoate de mométasone inhalé ainsi qu'à poursuivre la diminution progressive de la corticothérapie par voie systémique sauf si des signes objectifs d'insuffisance surrénale apparaissent. En cas d'insuffisance surrénale avérée, il conviendra de ré-augmenter la dose de corticoïde systémique avant de reprendre la diminution des doses par palier progressif. En situation de stress telle que la survenue d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, d'une infection, ou d'une crise d'asthme grave, les patients récemment sevrés de la corticothérapie systémique pourront nécessiter une supplémentation par une cure courte de corticoïdes administrés par voie systémique. Celle-ci sera ensuite progressivement diminuée en fonction de la réduction des symptômes. De tels patients devront disposer de corticoïdes oraux si nécessaire et il leur sera recommandé de se munir d'une carte personnelle spécifiant leur besoin éventuel d'une supplémentation en corticoïde et le dosage recommandé en situation de stress. Le contrôle régulier de la fonction cortico-surrénale avec dosage spécifique du cortisol plasmatique matinal, est recommandé. Chez des patients traités au préalable par voie systémique, le transfert à la corticothérapie inhalée peut parfois démasquer des allergies jusque là contrôlées par la corticothérapie systémique. Un traitement symptomatique est alors recommandé. Le furoate de mométasone n'a pas les propriétés d'un bronchodilatateur, il n'est pas indiqué en traitement d'urgence pour soulager les symptômes aigus; il conviendra par conséquent de préciser au patient de toujours garder à disposition un médicament bronchodilatateur de courte durée d'action par voie inhalée en cas de besoin. Il convient également d'informer les patients qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement des symptômes d'asthme n'est pas obtenu avec la dose habituellement efficace de bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action et/ou si le débit de pointe chute. Ceci peut être le
--	---

signe d'une exacerbation de l'asthme. De tels épisodes peuvent nécessiter l'utilisation d'une corticothérapie par voie systémique. Chez ces patients, il convient d'envisager une augmentation de la posologie du furoate de mométasone inhalé jusqu'à la dose maximale recommandée. L'utilisation d'Asmanex Twisthaler permettra souvent de contrôler les symptômes de l'asthme avec une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien moindre comparée à celle entraînée par l'administration de prednisone orale à dose équivalente. Bien que sa biodisponibilité systémique par voie inhalée soit faible à la dose recommandée, le furoate de mométasone est néanmoins absorbé et peut exercer un effet systémique lorsque des doses plus élevées sont administrées. Ainsi, pour que le retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien reste faible, il conviendra de ne pas dépasser les doses recommandées et de toujours rechercher la dose minimale efficace. Il n'a pas été apporté d'élément démontrant une augmentation de l'effet thérapeutique aux posologies supérieures à celles recommandées. Des précautions particulières doivent être envisagées chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou latente, chez les patients présentant une infection virale, bactérienne, et/ou fongique non traitée ou un herpès ophtalmique. Il conviendra d'informer les patients ayant reçu des corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs des risques encourus en cas d'exposition à certaines infections (ex : varicelle, rougeole) et de la nécessité de prendre un avis médical s'ils sont confrontés à de telles situations. Cette recommandation est d'autant plus importante chez les enfants. Un contrôle insuffisant de l'asthme aussi bien que la corticothérapie elle-même, peuvent être à l'origine d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des adolescents traités par corticoïdes quelle que soit la voie	signe d'une exacerbation de l'asthme. De tels épisodes peuvent nécessiter l'utilisation d'une corticothérapie par voie systémique. Chez ces patients, il convient d'envisager une augmentation de la posologie du furoate de mométasone inhalé jusqu'à la dose maximale recommandée. L'utilisation d'Asmanex Twisthaler permettra souvent de contrôler les symptômes de l'asthme avec une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien moindre comparée à celle entraînée par l'administration de prednisone orale à dose équivalente. Bien que sa biodisponibilité systémique par voie inhalée soit faible à la dose recommandée, le furoate de mométasone est néanmoins absorbé et peut exercer un effet systémique lorsque des doses plus élevées sont administrées. Ainsi, pour que le retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien reste faible, il conviendra de ne pas dépasser les doses recommandées et de toujours rechercher la dose minimale efficace. Comme avec d'autres médicaments administrés par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir immédiatement après l'administration de Asmanex. Si un bronchospasme survient après administration d'Asmanex Twisthaler, il conviendra d'avoir immédiatement recours à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide ; il doit être conseillé au patient de toujours garder à portée de main son médicament bronchodilatateur par voie inhalée, destiné à traiter les symptômes aigus. Dans ce cas, le traitement par Asmanex Twisthaler doit être immédiatement interrompu et après examen clinique un traitement alternatif doit être envisagé. Il n'a pas été apporté d'élément démontrant une augmentation de l'effet thérapeutique aux posologies supérieures à celles recommandées. Des précautions particulières doivent être envisagées chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou latente, chez les patients présentant une infection virale, bactérienne et/ou fongique non traitée ou un herpès ophtalmique. Il conviendra d'informer les patients ayant reçu des corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs des risques encourus en cas d'exposition à certaines infections (ex : varicelle, rougeole) et de la nécessité de prendre un avis médical s'ils sont confrontés à de telles situations. Cette recommandation est d'autant plus importante chez les enfants. Un contrôle insuffisant de l'asthme aussi bien que la corticothérapie elle-même, peuvent être à l'origine d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des adolescents traités par corticoïdes quelle que soit la voie
--	---

d'administration. Il conviendra également avant tout de considérer le bénéfice d'une corticothérapie et du contrôle des symptômes face à l'incertitude d'un arrêt de la croissance lorsqu'apparaît un ralentissement chez un adolescent. Il est recommandé de régulièrement surveiller la taille des enfants et des adolescents recevant une corticothérapie inhalée prolongée. Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être ré-évalué afin de déterminer la posologie minimale efficace pour le contrôle des symptômes. L'avis d'un pédiatre spécialisé en pneumologie est recommandé. Une freination de l'axe corticosurrénalien cliniquement significative est possible avec les corticoïdes administrés par voie inhalée en particulier lors de traitement prolongé ou à forte dose, et ceci d'autant plus que les doses sont supérieures à celles recommandées. Cela doit être pris en compte lors des périodes de stress ou de chirurgie facultative où des corticoïdes systémiques supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires. Lors des essais cliniques, il n'a pas été signalé d'observations de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après un traitement prolongé par le furoate de mométasone inhalé pour des doses ≤ 800 microgrammes par jour. En cas de non réponse au traitement ou en cas d'exacerbations sévères d'asthme, la dose d'entretien de furoate de mométasone par voie inhalée devra être augmentée. Si nécessaire, une corticothérapie par voie systémique et/ou une antibiothérapie en cas de suspicion d'infection devront être envisagées en association au traitement par bêta-2-mimétiques. Il conviendra d'informer le patient de ne pas interrompre brutalement le traitement par Asmanex Twisthaler. En raison de la présence de lactose, ce médicament n'est pas indiqué en cas galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	d'administration. Il conviendra également avant tout de considérer le bénéfice d'une corticothérapie et du contrôle des symptômes face à l'incertitude d'un arrêt de la croissance lorsqu'apparaît un ralentissement chez un adolescent. Il est recommandé de régulièrement surveiller la taille des enfants et des adolescents recevant une corticothérapie inhalée prolongée. Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être ré-évalué afin de déterminer la posologie minimale efficace pour le contrôle des symptômes. L'avis d'un pédiatre spécialisé en pneumologie est recommandé. Une freination de l'axe corticosurrénalien cliniquement significative est possible avec les corticoïdes administrés par voie inhalée en particulier lors de traitement prolongé ou à forte dose, et ceci d'autant plus que les doses sont supérieures à celles recommandées. Cela doit être pris en compte lors des périodes de stress ou de chirurgie facultative où des corticoïdes systémiques supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires. Lors des essais cliniques il n'a pas été signalé d'observations de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après un traitement prolongé par le furoate de mométasone inhalé pour des doses ≤ 800 microgrammes par jour. En cas de non réponse au traitement ou en cas d'exacerbations sévères d'asthme, la dose d'entretien de furoate de mométasone par voie inhalée devra être augmentée. Si nécessaire, une corticothérapie par voie systémique et/ou une antibiothérapie en cas de suspicion d'infection devront être envisagées en association au traitement par bêta-2-mimétiques. Il conviendra d'informer le patient de ne pas interrompre brutalement le traitement par Asmanex Twisthaler. <u>Patients intolérants au lactose</u> : la dose quotidienne maximale recommandée contient 4,64 mg de lactose. Cette quantité ne provoque normalement pas de problème chez les personnes intolérantes au lactose. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Compte tenu des très faibles concentrations plasmatiques atteintes après inhalation d'une dose, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives est peu probable. Cependant, l'exposition systémique au furoate de mométasone peut être augmentée en cas d'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (eg. kétoconazole, itraconazole, nelfinavir, ritonavir).
---	--

L'association de furoate de mométasone inhalé et de kétoconazole, un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, entraîne des diminutions faibles mais légèrement significatives ($p = 0,09$) de l'ASC₍₀₋₂₄₎ du cortisol plasmatique et une augmentation d'un facteur 2 environ de la concentration plasmatique de mométasone.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de donnée fiable chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec le furoate de mométasone, comme avec les autres glucocorticoïdes, ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Cependant, les risques potentiels dans la population humaine sont inconnus.

Comme les autres corticoïdes inhalés, le furoate de mométasone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque éventuel pour le fœtus ou le nourrisson.

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent être étroitement surveillés afin de prévoir l'éventualité d'une insuffisance surrénale.

Le furoate de mométasone est excrété à de faibles doses dans le lait des rates qui allaitent. Chez l'homme le passage dans le lait n'est pas connu. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration de furoate de mométasone chez les femmes qui allaitent.

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

Le furoate de mométasone inhalé n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques contre placebo, une candidose buccale a été fréquemment observée (> 10 %) chez les patients du groupe traité par 400 microgrammes deux fois par jour ; les autres effets indésirables fréquents (1 à 10 %) liés au traitement étaient pharyngite, céphalée et dysphonie (Tableau 1).

L'association de furoate de mométasone inhalé et de kétoconazole, un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, entraîne des diminutions faibles mais légèrement significatives ($p = 0,09$) de l'ASC₍₀₋₂₄₎ du cortisol plasmatique et une augmentation d'un facteur 2 environ de la concentration plasmatique de furoate de mométasone.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de donnée fiable chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec le furoate de mométasone, comme avec les autres glucocorticoïdes, ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Cependant, les risques potentiels dans la population humaine sont inconnus.

Comme les autres corticoïdes inhalés, le furoate de mométasone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque éventuel pour le fœtus ou le nourrisson.

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent être étroitement surveillés afin de prévoir l'éventualité d'une insuffisance surrénale.

Le furoate de mométasone est excrété à de faibles doses dans le lait des rates qui allaitent. Chez l'homme le passage dans le lait n'est pas connu. L'administration d'Asmanex Twisthaler chez les femmes qui allaitent doit uniquement être envisagée si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

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

Le furoate de mométasone inhalé n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques contre placebo, une candidose buccale a été fréquemment observée (> 10 %) chez les patients du groupe traité par 400 microgrammes deux fois par jour; les autres effets indésirables fréquents (1 à 10 %) liés au traitement étaient pharyngite, céphalée et dysphonie. Les effets indésirables liés au traitement observés au cours des essais cliniques et ceux rapportés depuis la commercialisation d'Asmanex Twisthaler Poudre pour Inhalation sont listés dans le Tableau 1 ci après

Tableau 1 : Fréquence* (F) des effets indésirables avec Asmanex Twisthaler par rapport au placebo (P), par posologie				
Catégorie	Dose quotidienne administrée : une fois par jour		Dose quotidienne administrée : deux fois par jour	
	200 µg (F)	400 µg (F)	200 µg (F)	400 µg (F)
<u>Infection et infestation</u>				
Candidose	1 % (U)	1 % (U)	5 % (C)	14 % (VC)
<u>Affections de la sphère ORL</u>				
Dysphonie	< P (U)	identique	1 % (C)	2 % (C)
<u>Affections respiratoires</u>				
Pharyngite	2 % (C)	identique	2 % (C)	6 % (C)
<u>Perturbations de l'état général</u>				
Maux de tête	1 % (C)	1 % (C)	identique	1 % (C)

* Fréquence (CIOMS) : rares (U) ≤ 1 %, fréquent (C) ≥ 1-10 %, très fréquents (VC) ≥ 10 %

Avec une administration en deux prises par jour, la candidose orale est apparue chez 6 % et 15 % des patients traités par 200 microgrammes et 400 microgrammes respectivement, et chez 2 % des patients traités en une prise par jour.

Avec une administration en deux prises par jour, la pharyngite liée au traitement était rapportée chez 4 % (200 microgrammes) et 8 % (400 microgrammes) des patients. Avec une administration en une prise par jour, l'incidence était de 4 % (200 microgrammes) et de 2 % (400 microgrammes).

Chez des patients cortico-dépendants (corticothérapie orale), traités par Asmanex Twisthaler 400 microgrammes deux fois par jour pendant 12 semaines, une candidose buccale est survenue chez 20 % des patients et une dysphonie chez 7 %. Ces effets étaient considérés comme liés au

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement observés au cours des essais cliniques et effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Asmanex Twisthaler Poudre pour Inhalation répertoriés en fonction de la posologie et selon la gravité, les classes de système d'organes MedDRA et les termes conventionnels

(Très fréquent (> 1 cas/10) ; Fréquent (> 1 cas/100, <1 cas/10) ; Peu fréquent (> 1 cas/1 000, < 1 cas/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))

Catégorie	Dose quotidienne (une prise par jour)		Dose quotidienne (2 prises par jour)	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
<u>Infections et infestations</u>				
Candidose	fréquent	fréquent	fréquent	très fréquent
<u>Troubles du système immunitaire</u>				
Réaction d'hypersensibilité incluant rash cutané, prurit, angioedème, et réaction anaphylactique	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
<u>Troubles psychiatriques</u>				
Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (en particulier chez les enfants).	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u>				
Pharyngite	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Exacerbation des symptômes d'asthme tels que toux, dyspnée, sibilants et bronchospasmes	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Dysphonie	peu fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>				
Maux de tête	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent

Avec une administration en deux prises par jour, la candidose orale est apparue chez 6 % et 15 % des patients traités par 200 microgrammes et 400 microgrammes respectivement, et chez 2 % des patients traités en une prise par jour.

Avec une administration en deux prises par jour, la pharyngite liée au traitement était rapportée chez 4 % (200 microgrammes) et 8 % (400 microgrammes) des patients. Avec une administration en une prise par jour, l'incidence était de 4 % (200 microgrammes) et de 2 % (400 microgrammes).

Chez des patients cortico-dépendants (corticothérapie orale), traités par Asmanex Twisthaler 400 microgrammes deux fois par jour pendant 12 semaines, une candidose buccale est survenue chez 20 % des patients et une dysphonie chez 7 %. Ces effets étaient considérés comme liés au

traitement. Les effets indésirables rapportés comme étant rares étaient bouche et gorge sèches, dyspepsie, augmentation pondérale et palpitations. Il n'y avait pas d'indice d'augmentation du risque d'effets indésirables chez l'adolescent ou les patients de plus de 65 ans. Comme avec d'autres médicaments inhalés pour l'asthme, un bronchospasme peut survenir avec une majoration de la gêne respiratoire immédiatement après l'administration. Si un bronchospasme survient après administration d'Asmanex Twisthaler, il conviendra d'avoir immédiatement recours à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide ; il doit être conseillé au patient de toujours garder à portée de main son médicament bronchodilatateur par voie inhalée destiné à traiter les symptômes aigus. Dans ce cas, le traitement par Asmanex Twisthaler doit être immédiatement interrompu un traitement alternatif doit être envisagé. Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose ou pendant des périodes prolongées. Les effets systémiques potentiels sont insuffisance surrénale, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. De rares cas de glaucome, de pression intra-oculaire élevée et/ou de cataracte ont été rapportés lors de l'utilisation de corticoïdes inhalés. Comme avec d'autres glucocorticoïdes, le risque de réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, prurit, érythème et œdème oculaire, de la face, des lèvres et de la gorge n'est pas exclu. 4.9. Surdosage En raison de la faible biodisponibilité systémique de ce produit, un surdosage ne conduit pas à la mise en route d'un traitement particulier mais à une simple surveillance clinique. La corticothérapie sera ensuite reprise à dose adaptée. Des doses excessives de corticoïdes administrées par inhalation ou par voie orale peuvent entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La prise en charge d'un surdosage du furoate de mométasone par voie	traitement. Les effets indésirables rapportés comme étant rares étaient bouche et gorge sèches, dyspepsie, augmentation pondérale et palpitations. Comme avec d'autres médicaments administrés par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Il conviendra d'avoir immédiatement recours à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide pour le traiter. Le traitement par Asmanex sera immédiatement interrompu, et la conduite thérapeutique sera réévaluée après examen clinique pour envisager si nécessaire un traitement alternatif. Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose ou pendant des périodes prolongées. Les effets systémiques potentiels sont insuffisance surrénale, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataractes, glaucomes et, plus rarement, troubles psychologiques et comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou agressivité (en particulier chez les enfants). Comme avec d'autres corticoïdes administrés par voie inhalée, de rares cas de glaucome, d'augmentation de la pression intra-oculaire et/ou de cataracte ont été rapportés. Comme avec d'autres glucocorticoïdes, le risque de réactions d'hypersensibilité incluant rash cutané, urticaire, prurit, érythème et œdème oculaire, de la face, des lèvres et de la gorge n'est pas exclu. 4.9. Surdosage En raison de la faible biodisponibilité systémique de ce produit, un surdosage ne conduit pas à la mise en route d'un traitement particulier mais à une simple surveillance clinique. La corticothérapie sera ensuite reprise à dose adaptée. Des doses excessives de corticoïdes administrées par inhalation ou par voie orale peuvent entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La prise en charge d'un surdosage du furoate de mométasone par voie
---	---

inhalée inclut la surveillance de la fonction surrénale. Le traitement par le furoate de mométasone à une dose suffisante pour contrôler l'asthme pourra être repris. [...] 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Lactose anhydre (contenant des protéines de lait). 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 2 ans. 3 mois après ouverture. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 30 ou 60 doses en inhalateur. Un compteur sur le dispositif indique le nombre de doses restantes. L'inhalateur coloré en blanc avec une base rose, est un dispositif multi-composants constitué de copolymère de polypropylène, téréphtalate de polybutylène, polyester, acrylonitrile-butadiène-styrène, caoutchouc bromobutyle et acier inoxydable. Il contient une cartouche dessiccante à base de gel de silice à l'intérieur du capuchon protecteur en polypropylène blanc. L'inhalateur est enfermé dans un sachet constitué d'une feuille d'aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	inhalée inclut la surveillance de la fonction surrénale. Le traitement par le furoate de mométasone à une dose suffisante pour contrôler l'asthme pourra ensuite être repris. [...] 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Lactose anhydre (contenant des traces de protéines de lait). 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 2 ans. 3 mois après ouverture. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 30 ou 60 doses en inhalateur. Un compteur sur le dispositif indique le nombre de doses restantes. L'inhalateur de 200 microgrammes coloré en blanc avec une base rose, est un dispositif multi-composants constitué de copolymère de polypropylène, téréphtalate de polybutylène, polyester, acrylonitrile-butadiène-styrène, caoutchouc bromobutyle et acier inoxydable. Il contient une cartouche dessiccante à base de gel de silice à l'intérieur du capuchon protecteur en polypropylène blanc. L'inhalateur est enfermé dans un sachet constitué d'une feuille d'aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
---	--

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE SCHERING-PLOUGH 34 AVENUE LEONARD DE VINCI 92400 COURBEVOIE FRANCE [...] 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire] 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 04 Août 2009. 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I.	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE MSD FRANCE 34 AVENUE LEONARD DE VINCI 92400 COURBEVOIE France [...] 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 19 juin 2002 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 9 août 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 26 mars 2012 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I.
---	--