

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ULTIBRO^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules d'indacatérol (sous forme de maléate) et de glycopyrronium (sous forme de bromure) en poudre pour inhalation

110 mcg/50 mcg par gélule

Les gélules **ULTIBRO BREEZHALER** ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur **ULTIBRO BREEZHALER** fourni

Association de bronchodilatateurs pour inhalation orale

Bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA)

Novartis Pharma Canada inc.
385 Boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9

Date de rédaction :
19 décembre 2013

Date de révision :
12 janvier 2018

ULTIBRO est une marque déposée.
BREEZHALER est une marque déposée.

Numéro de contrôle : 210970

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	40
PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

Pr **ULTIBRO^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules d'indacatérol (sous forme de maléate) et de glycopyrronium (sous forme de bromure) en poudre pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Gélules de poudre pour inhalation contenant 110 mcg d'indacatérol sous forme de maléate et 50 mcg de glycopyrronium sous forme de bromure	Carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, FD et C jaune n° 5/tartrazine, hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium,

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ULTIBRO BREEZHALER (maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium) est une association médicamenteuse contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), qui est indiquée, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème. ULTIBRO BREEZHALER est également indiqué pour diminuer la fréquence des exacerbations de MPOC chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbation.

ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

L'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER n'est **pas** indiqué dans l'asthme. L'innocuité et l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER dans l'asthme n'ont pas été établies.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :

ULTIBRO BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ULTIBRO BREEZHALER (maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium) est contre-

indiqué en présence :

- d'une hypersensibilité au maléate d'indacatérol ou au bromure de glycopyrronium, ou à toute autre composante d'ULTIBRO BREEZHALER. Pour obtenir une liste complète des ingrédients qui entrent dans la composition du produit, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- d'une hypersensibilité grave aux protéines du lait.
- Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement d'entretien à long terme antiasthmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un autre BALA (salmétérol) à celle d'un placebo en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui prenaient du salmétérol. On estime qu'il s'agit là d'un effet de classe des BALA, dont fait partie le maléate d'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER.

ULTIBRO BREEZHALER n'est indiqué que dans la MPOC.

L'innocuité et l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

Généralités

Emploi contre-indiqué dans le traitement de l'asthme

ULTIBRO BREEZHALER est uniquement indiqué dans le traitement de la MPOC. Comme on ne dispose pas de données sur son emploi dans l'asthme, ULTIBRO BREEZHALER ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme. L'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER est contre-indiqué chez les patients asthmatiques.

Il est établi que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action peuvent accroître le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo de 28 semaines menée aux

États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (salmétérol) pris 2 fois/jour à celle d'un placebo, en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient du salmétérol (13 des 13 176 patients sous salmétérol vs 3 des 13 179 témoins sous placebo; RR : 4,37; IC à 95 % : 1,25–15,34). Le risque accru de mortalité liée à l'asthme pourrait constituer un effet de classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie le maléate d'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER. Aucune étude n'a été menée pour déterminer s'il y a hausse de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par ULTIBRO BREEZHALER.

On a signalé la survenue d'effets graves liés à l'asthme, y compris la mort, lors des essais cliniques sur le maléate d'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER. Ces études n'avaient cependant pas la taille nécessaire pour que l'on puisse quantifier précisément l'écart entre les groupes quant au taux d'exacerbation sévère de l'asthme.

On ne dispose d'aucune donnée permettant de déterminer si les bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie le maléate d'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER, augmentent le taux de mortalité dans la MPOC.

Emploi non approuvé pour le traitement des symptômes aigus

ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué en traitement d'un épisode aigu de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours). Pour traiter les symptômes aigus, on doit recourir à un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. Le médecin qui prescrit ULTIBRO BREEZHALER devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes aigus de MPOC.

Lorsqu'il entreprend un traitement par ULTIBRO BREEZHALER, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus.

Détérioration de la MPOC

On ne doit pas amorcer un traitement par ULTIBRO BREEZHALER en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. ULTIBRO BREEZHALER est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours voire davantage. Si ULTIBRO BREEZHALER ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bêta₂-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être parce que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC. Une augmentation de la dose quotidienne d'ULTIBRO BREEZHALER au-delà de la posologie recommandée ne convient pas en pareil contexte.

Usage excessif et utilisation concomitante avec d'autres BALA ou d'autres AMLA

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. Il ne doit pas être associé à des produits dont le principe actif fait partie de la classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action ou de celle des antagonistes muscariniques à longue durée d'action, soit les classes thérapeutiques auxquelles appartiennent ses deux principes actifs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Des effets cardiovasculaires d'importance clinique et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pour inhalation (voir SURDOSAGE).

Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine

Aucun essai n'a examiné les effets d'ULTIBRO BREEZHALER sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. La survenue d'étourdissements ou d'un embrouillement de la vision peut nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Effets anticholinergiques

ULTIBRO BREEZHALER, comme tout autre médicament anticholinergique, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé. Il faut dire aux patients d'éviter le contact entre la poudre médicamenteuse et les yeux, et préciser qu'un tel contact pourrait précipiter ou aggraver un glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent être à l'affût des signes et des symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex., douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, perception de halos visuels ou d'images colorées en association avec une rougeur des yeux provoquée par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Il faut donner pour directive aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Aggravation de la rétention urinaire

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent être à l'affût des signes et des symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (p. ex., difficulté à uriner, mictions douloureuses). Il faut donner pour directive aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Cardiovasculaire

ULTIBRO BREEZHALER est une association médicamenteuse contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (indacatérol) et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (glycopyrronium). Des effets cardiovasculaires tels qu'une arythmie (p. ex., fibrillation auriculaire ou tachycardie) peuvent se manifester après l'administration de sympathomimétiques

et d'antagonistes muscariniques, y compris ULTIBRO BREEZHALER. Ces manifestations peuvent imposer l'arrêt du traitement.

L'emploi des bêta-agonistes a été associé à certains effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angor, hypertension ou hypotension). En outre, on sait que les bêta-agonistes peuvent altérer le tracé de l'ECG (p. ex., aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST). Aussi doit-on se montrer prudent lorsqu'on prescrit ULTIBRO BREEZHALER, ou tout produit contenant un bêta-agoniste, à des patients aux prises avec des troubles cardiovasculaires (en particulier, insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie et hypertension).

Fréquence cardiaque

L'indacatérol peut, comme d'autres bêta₂-agonistes, provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires ayant une portée clinique, à savoir une accélération du pouls, une augmentation des tensions artérielles systolique ou diastolique ou une arythmie (tachycardie supraventriculaire, extrasystoles). Ces manifestations peuvent commander l'arrêt du traitement par ULTIBRO BREEZHALER.

Intervalle QT

Tout comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, la prudence est de mise lorsque l'on administre ULTIBRO BREEZHALER à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (par ex : hypokaliémie), ou qui prennent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc).

Endocrinien / métabolisme

Maladies concomitantes

On doit se montrer prudent lorsqu'on prescrit ULTIBRO BREEZHALER à des patients aux prises avec des troubles convulsifs ou une thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux amines sympathomimétiques, car il contient du maléate d'indacatérol, une amine sympathomimétique. On a, en effet, signalé l'aggravation d'un diabète sucré et d'une acidocétose préalables après l'administration de salbutamol, bêta₂-agoniste apparenté, par voie intraveineuse.

Hypokaliémie

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, qui peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Habituellement, cette baisse du potassium sérique est passagère, et il n'y a pas lieu d'administrer un supplément. En cas de MPOC sévère, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et, de ce fait, rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre ULTIBRO BREEZHALER à des patients qui sont prédisposés à des niveaux bas de potassium sérique.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses d'un bêta₂-agoniste peut provoquer une hausse de la glycémie. Au début du traitement par ULTIBRO BREEZHALER, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez le patient diabétique. ULTIBRO BREEZHALER n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète sucré n'était pas bien maîtrisé.

Immunitaire

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration d'ULTIBRO BREEZHALER. S'il survient des signes de réaction allergique, en particulier un œdème angioneurotique (caractérisé entre autres par une difficulté à respirer ou à avaler et de l'enflure au niveau de la langue, des lèvres ou du visage), de l'urticaire ou une éruption cutanée, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ULTIBRO BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement. ULTIBRO BREEZHALER NE doit PAS être ré-administré au patient qui a éprouvé une réaction d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

Oculaire

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir Effets anticholinergiques)

Rénal

Insuffisance rénale grave

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé se situant en deçà de 30 mL/min/1,73 m²), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques pouvant y être associés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit surveiller de près ces patients afin de repérer d'éventuelles réactions indésirables au médicament.

Aggravation de la rétention urinaire (voir Effets anticholinergiques)

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres traitements pour inhalation, ULTIBRO BREEZHALER peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ULTIBRO BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER, ni sur l'emploi de l'indacatérol ou du glycopyrronium, chez la femme enceinte. On a observé une toxicité pour la reproduction, plus précisément une incidence accrue de variation du squelette chez le lapin, après l'administration d'indacatérol (voir TOXICOLOGIE).

On ignore quel est le risque chez l'être humain. Comme on ne possède pas d'expérience adéquate sur l'emploi du produit chez la femme enceinte, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le fœtus. Il faut avertir les patientes de consulter leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par ULTIBRO BREEZHALER.

Travail et accouchement : On n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme afin d'évaluer les effets de l'indacatérol et du glycopyrronium administrés seuls ou en association sur le travail et l'accouchement. Comme les bêta-agonistes sont susceptibles d'agir sur la contractilité utérine, il ne faut utiliser ULTIBRO BREEZHALER durant le travail que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques encourus.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'indacatérol et/ou le glycopyrronium passent dans le lait maternel. Toutefois, on a décelé la présence d'indacatérol et de glycopyrronium (y compris de leurs métabolites) dans le lait de rates (voir TOXICOLOGIE). L'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le fœtus.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué chez l'enfant; par conséquent, on ne doit pas l'utiliser chez des patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique : ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Comme on ne possède pas de données relatives aux sujets atteints d'insuffisance hépatique grave, la prudence est de mise chez ces patients.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé se situant en deçà de 30 mL/min/1,73 m²), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement surpassent les risques pouvant y être associés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit surveiller de près ces patients afin de repérer d'éventuelles réactions indésirables au médicament.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des cas d'hypokaliémie potentiellement grave (état susceptible d'accroître le risque d'arythmie) ont été associés à l'emploi d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le taux sérique de potassium des patients traités par un bêta-agoniste qui sont prédisposés à l'hypokaliémie. On n'a pas observé d'effet hypokaliémiant d'importance clinique après l'administration d'ULTIBRO BREEZHALER aux doses recommandées.

Compte tenu des effets hyperglycémiant observés avec les autres bêta-agonistes, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez le patient diabétique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels que l'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER, augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir l'encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, CONTRE-INDICATIONS, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ULTIBRO BREEZHALER est une association médicamenteuse contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA). En principe, il devrait entraîner le même type d'effets indésirables que les autres bêta₂-agonistes et les autres antagonistes muscariniques. Parmi les effets indésirables qui ont été associés aux antagonistes muscariniques, on compte les effets cardiovasculaires (arythmie auriculaire et tachycardie), les troubles oculaires (vision trouble), la rétention urinaire, les affections gastro-intestinales, la sécheresse buccale et la toux. Les effets indésirables qui ont été associés aux bêta₂-agonistes comprennent les réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire, éruption cutanée, bronchospasme, œdème et œdème angioneurotique), les effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, hypertension ou hypotension), l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, les céphalées, la nervosité, l'insomnie, les spasmes musculaires, la fatigue, les malaises et les tremblements.

Les effets indésirables qui ont été le plus souvent associés à ULTIBRO BREEZHALER (fréquence de 3 % ou plus et supérieure à celle observée avec le placebo) étaient les céphalées, la toux et les douleurs oropharyngées (y compris l'irritation de la gorge).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le profil d'innocuité d'ULTIBRO BREEZHALER est basé sur les données cliniques obtenues auprès de 1882 patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC d'intensité modérée à très sévère et au moins une dose d'ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg, 1 fois/jour). De ce nombre, 1710 patients ont été exposés à ULTIBRO BREEZHALER pendant 12 semaines (3 mois) ou pendant une plus longue période (pouvant atteindre 15 mois). Les patients qui

présentaient des anomalies cardiovasculaires d'importance clinique et des anomalies notables à l'EKG ont été exclus des essais cliniques.

La présentation du profil d'innocuité d'ULTIBRO BREEZHALER repose non seulement sur l'expérience acquise dans le cadre des essais cliniques déterminants sur ce médicament, mais aussi sur l'expérience acquise durant les programmes de développement clinique de ses deux composants utilisés en monothérapie et après la commercialisation de ces derniers.

Données sur l'innocuité après 6 mois

On a regroupé les données recueillies lors des 6 premiers mois de l'essai A2307 et celles de l'essai A2303 afin de comparer l'innocuité d'ULTIBRO BREEZHALER à celle d'un placebo, étant donné que les protocoles et les populations de patients de ces deux études étaient similaires. Les données sur l'innocuité, plus précisément les effets indésirables observés après 6 mois, sont présentées dans le tableau ci-dessous et classées par appareil, système ou organe selon le système de classification MedDRA.

Tableau 1 Nombre et fréquence des effets indésirables ($\geq 1,0\%$ et plus élevés que dans le groupe placebo) observés avec ULTIBRO BREEZHALER au cours de deux essais comparatifs avec placebo

Effets indésirables	Indacatérol/ glycopyrronium 110/50 mcg, 1 f.p.j. N = 699 n (%)	Placebo N = 345 n (%)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	13 (1,9)	3 (0,9)
Sinusite	11 (1,6)	2 (0,6)
Rhinite	8 (1,1)	3 (0,9)
Affections du système nerveux central		
Étourdissements	12 (1,7)	3 (0,9)
Céphalées	21 (3,0)	5 (1,4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	40 (5,7)	11 (3,2)
Douleurs oropharyngées, incluant l'irritation de la gorge	23 (3,3)	9 (2,6)
Affections gastro-intestinales		
Dyspepsie	15 (2,1)	4 (1,2)
Caries dentaires	8 (1,1)	2 (0,6)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique	7 (1,0)	1 (0,3)
Affections générales et anomalies au point d'administration		
Pyrexie [^]	15 (2,1)	5 (1,4)
Douleur thoracique	11 (1,6)	2 (0,6)
[^] Nouvel effet indésirable observé avec l'association ULTIBRO BREEZHALER, mais pas avec ses composants utilisés en monothérapie.		

Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Affections cardiaques : cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire

Troubles oculaires : glaucome*

Affections gastro-intestinales : sécheresse buccale

Affections générales : fatigue

Atteinte du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, myalgie

Affections du système nerveux : paresthésie

Troubles psychiatriques : insomnie

Affections rénales et des voies urinaires : obstruction de la vessie et rétention urinaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis

Affections cutanées et sous-cutanées : prurit/éruption cutanée

* Effet indésirable observé avec l'association ULTIBRO BREEZHALER, mais pas avec ses composants utilisés en monothérapie.

Études de 12 mois

Dans l'essai A2307, une étude de 12 mois visant à comparer ULTIBRO BREEZHALER (n = 226) à un placebo (n = 113), il n'y avait pas de différences notables entre les groupes de traitement pour ce qui est des caractéristiques démographiques. L'âge moyen de la population totale était de 62,6 ans. Cette population comprenait 23,1 % de femmes, 80,5 % de Blancs et 19,5 % d'Asiatiques. Les proportions de patients que comptait chaque groupe d'âge (< 65 ans, de 65 à < 75 ans, et ≥ 75 ans) étaient les mêmes dans les deux groupes de traitement. De même, les pourcentages globaux de patients ayant éprouvé des effets indésirables qui ont été enregistrés dans ces deux groupes de traitement étaient similaires (ULTIBRO BREEZHALER : 57,8 % ; placebo : 56,6 %). Dans l'ensemble, l'effet indésirable qui a été signalé le plus souvent était la MPOC (y compris l'évolution de la maladie et les exacerbations; ULTIBRO BREEZHALER : 28,0 % vs placebo : 25,7 %). Les pourcentages de patients ayant signalé une infection virale des voies respiratoires supérieures, une infection des voies respiratoires supérieures ou des manifestations hypertensives étaient plus faibles dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans le groupe placebo. En revanche, les pourcentages de patients ayant signalé une toux, une infection des voies respiratoires inférieures ou une fièvre étaient légèrement plus élevés dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant contracté une pneumonie s'est établie à 3,6 % avec ULTIBRO BREEZHALER et à 0 % avec le placebo.

Dans l'essai A2318, une étude de 12 mois visant à comparer ULTIBRO BREEZHALER (n = 1680) à l'association fluticasone/salmétérol à 500/50 mcg (n = 1682) chez des patients atteints d'une MPOC modérée à très sévère, il n'y avait pas de différences notables entre les groupes de traitement pour ce qui est des caractéristiques démographiques. L'âge moyen de la population totale était de 64,6 ans. Cette population comprenait 23,9 % de femmes, 77,7 % de Blancs et 18,4 % d'Asiatiques. Les proportions de patients que comptait chaque groupe d'âge (< 65 ans, de 65 à < 75 ans, et ≥ 75 ans) étaient semblables dans les deux groupes de traitement. De même, les pourcentages globaux de patients ayant éprouvé des effets indésirables étaient

semblables dans les deux groupes (ULTIBRO BREEZHALER : 86,9 %; fluticasone/salmétérol : 89,2 %). L'effet indésirable signalé le plus souvent était l'aggravation de la MPOC, tant dans un groupe que dans l'autre (ULTIBRO BREEZHALER : 77,4 %; fluticasone/salmétérol : 81,8 %). Les autres effets indésirables qui ont été signalés fréquemment (chez > 5 % des patients de chaque groupe) étaient les suivants : rhinopharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures et infection bactérienne des voies respiratoires supérieures. Dans l'ensemble, on n'a pas relevé de différences significatives entre les groupes quant à la fréquence des effets indésirables.

Étude de 64 semaines

Dans une étude de 64 semaines (A2304) visant à comparer ULTIBRO BREEZHALER (n = 729) au glycopyrronium (n = 740) et au tiotropium administré en mode ouvert (n = 737) chez des patients atteints d'une MPOC sévère ou très sévère, l'effet indésirable le plus courant était la MPOC (y compris l'évolution de la maladie et les exacerbations), qui a été signalée à des fréquences similaires dans les trois groupes de traitement (87-88 %). Les autres effets indésirables qui ont été signalés fréquemment (fréquence > 10 % dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER) étaient les suivants : infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite et infection virale des voies respiratoires supérieures. Rien n'indique que le risque d'effets indésirables, quels qu'ils soient, augmente chez les patients atteints de MPOC sévère ou très sévère.

Les effets indésirables observés avec ULTIBRO BREEZHALER étaient semblables à ceux de ses composants individuels utilisés en monothérapie. Étant donné qu'ULTIBRO BREEZHALER contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à cette association médicamenteuse soient de même type et de même gravité que les effets indésirables associés à chacun des composants utilisés en monothérapie.

Populations particulières

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fréquence des infections des voies urinaires était plus élevée chez ceux qui recevaient ULTIBRO BREEZHALER que chez les sujets sous placebo (3,5 % vs 2,8 %).

Autres effets indésirables observés lors des essais cliniques : Les effets indésirables suivants n'ayant pas été répertoriés jusqu'ici chez les patients atteints de MPOC traités par ULTIBRO BREEZHALER ont été relevés dans une base de données portant sur 10 000 patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC d'intensité modérée à très sévère et au moins une dose d'ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg, 1 fois/jour). De ce nombre, 4532 patients ont été exposés à ULTIBRO BREEZHALER pendant 4 semaines (1 mois) ou pendant une plus longue période (pouvant atteindre 15 mois) : gastroentérite, hyperglycémie et diabète sucré, rhinopharyngite, palpitations, bronchospasme paradoxal, œdème périphérique, douleur aux extrémités, tachycardie, infection des voies respiratoires supérieures.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables médicamenteux suivants ont été observés après la commercialisation du

produit. Comme la déclaration de ces réactions n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer correctement la fréquence ni établir un lien de cause à effet. Ces effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe selon le système de classification MedDRA.

Atteinte du système immunitaire : œdème angioneurotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie

Après la commercialisation de l'indacatérol à 150 et 300 mcg 1 fois/jour, on a observé des manifestations indésirables telles que des réactions d'hypersensibilité, un bronchospasme paradoxal, de la tachycardie/une accélération de la fréquence cardiaque/des palpitations, un prurit/une éruption cutanée et des étourdissements. Des réactions d'hypersensibilité, un bronchospasme paradoxal et un prurit ont également été associés au glycopyrronium à 50 mcg 1 fois par jour.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné que l'on n'a pas mené d'études d'interactions médicamenteuses portant spécifiquement sur ULTIBRO BREEZHALER l'information relative aux interactions médicamenteuses associées à ce médicament découle des données dont on dispose sur les interactions possibles avec chacun de ses deux composants utilisés en monothérapie.

Interactions possibles entre l'indacatérol et d'autres médicaments

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent affaiblir les effets des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. On ne doit donc pas prendre ULTIBRO BREEZHALER avec des bêtabloquants (y compris les collyres), à moins que leur utilisation ne soit absolument nécessaire. Le cas échéant, envisager le recours à un bêtabloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

Tout comme les autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste, ULTIBRO BREEZHALER, devrait être utilisé avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments qui allongent l'intervalle QT, car il risque de potentialiser l'éventuel effet de ces agents sur l'intervalle QT. Les médicaments qui allongent l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sympathomimétiques

La prise concomitante d'autres sympathomimétiques, tels que des bêta-agonistes à courte ou à longue durée d'action (seuls ou en traitement d'association), peut potentialiser les effets indésirables d'ULTIBRO BREEZHALER (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitements provoquant une hypokaliémie

Les bêta-agonistes ont été associés à une réduction du taux sérique de potassium. La prise concomitante d'ULTIBRO BREEZHALER et de dérivés de la xanthine, de corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone) ou de diurétiques non hyperkaliémisants peut potentialiser les éventuels effets hypokaliémisants des bêta-agonistes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicamenteuses liées au métabolisme et aux transporteurs

La prise d'érythromycine (un inhibiteur de la CYP3A4) en concomitance avec l'indacatérol a multiplié l'ASC de ce dernier par 1,4 à 1,6 et sa C_{max} par 1,2. L'utilisation concomitante de vérapamil, un inhibiteur type de la glycoprotéine P (P-gp), et d'indacatérol a multiplié l'ASC de ce dernier par 1,4 à 2 et sa C_{max} par 1,5. L'inhibition combinée de la P-gp et de la CYP3A4 par le kétoconazole, très puissant inhibiteur de ces deux substances, a multiplié par 2 et 1,4, respectivement, l'ASC et la C_{max} de l'indacatérol. Enfin, la prise concomitante d'un autre inhibiteur de la CYP3A4 et de la P-gp, le ritonavir, a multiplié l'ASC par 1,6 à 1,8; quant à la C_{max} , elle est demeurée inchangée.

Interactions possibles entre le glycopyrronium et d'autres médicaments

Anticholinergiques

L'utilisation concomitante du glycopyrronium et d'un anticholinergique est associée à un risque d'interactions, et ces interactions se traduisent par des effets pharmacologiques additifs. Par conséquent, l'administration concomitante d'ULTIBRO BREEZHALER et d'autres médicaments qui contiennent un anticholinergique est à proscrire, car une hausse des effets indésirables anticholinergiques peut en résulter.

Cimétidine ou autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, la cimétidine, un inhibiteur du transport des cations organiques qui est censé contribuer à l'excrétion rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium, et diminué de 23 % la clairance rénale. D'après l'ampleur de ces changements, on ne prévoit pas d'interaction médicamenteuse d'importance clinique entre le glycopyrronium et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

Interactions médicament-médicament

Au cours d'essais cliniques, ULTIBRO BREEZHALER a été utilisé en concomitance avec d'autres médicaments d'usage courant dans la MPOC, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques et des corticostéroïdes administrés par voie orale et par inhalation. On n'a pas relevé de préoccupation liée à l'innocuité qui justifie de contre-indiquer l'administration de ces agents avec ULTIBRO BREEZHALER.

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
<i>Interactions possibles entre l'indacatérol et d'autres médicaments</i>			
Bêtabloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (antagonisme des effets pulmonaires conduisant à un bronchospasme grave)	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêtabloquant cardio-sélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Corticostéroïdes	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Diurétiques non hyperkaliémisants (c.-à-d. diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise.
Inhibiteurs de la MAO	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Antidépresseurs tricycliques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Anticholinergiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation de glycopyrronium en concomitance avec des anticholinergiques, quelle que soit la voie d'administration.
Sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation d'indacatérol en concomitance avec des sympathomimétiques, quelle que soit la voie d'administration.
Inhibiteurs de la CYP3A4 et de la	EC	Interaction pharmacocinétique potentielle avec les inhibiteurs de la	La prudence est de mise lorsqu'on envisage

P-gp (transporteur d'efflux)		CYP3A4	d'administrer en concomitance un traitement prolongé par le kétoconazole et d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., ritonavir, indinavir, itraconazole, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, voriconazole).
------------------------------------	--	--------	--

Interactions possibles entre le glycopyrronium et d'autres médicaments

Cimétidine	EC	Augmentation de 22 % de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminution de 23 % de la clairance rénale de ce dernier	En principe, il ne devrait pas y avoir d'interactions d'importance clinique chez les patients qui ont une fonction rénale normale et chez ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.
------------	----	--	--

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi si ULTIBRO BREEZHALER interagissait avec des aliments. Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicament-aliment, puisque la prise concomitante d'aliments et de ce médicament ne devrait entraîner aucun effet d'importance clinique.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi si ULTIBRO BREEZHALER interagissait avec des produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le médecin appelé à traiter des patients atteints de MPOC qui fument devrait en premier lieu leur recommander de cesser de fumer et leur offrir des conseils à cette fin, peu importe le portrait clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire la bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou l'emphysème. L'abandon du tabac apporte des bienfaits spectaculaires sur le plan symptomatique; il a en outre été démontré que cette mesure confère un avantage sur le plan de la survie.
- À l'instar d'autres médicaments pour inhalation contenant un bêta₂-agoniste, ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. Il ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments qui

contiennent un BALA et/ou un AMLA, car une telle association pourrait entraîner une surdose.

- Lorsqu'il entreprend un traitement par ULTIBRO BREEZHALER, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes aigus d'asthme qui pourraient survenir durant le traitement par ULTIBRO BREEZHALER.
- Il faut informer le patient que pour tirer pleinement parti du traitement par ULTIBRO BREEZHALER, il doit prendre ce médicament régulièrement, qu'il ait ou non des symptômes de MPOC.

Posologie recommandée et adaptation posologique

La posologie recommandée d'ULTIBRO BREEZHALER est l'inhalation, 1 fois/jour par voie orale, du contenu d'une gélule à 110/50 mcg au moyen de l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement surpassent les risques qui peuvent lui être associés (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique

ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède pas de données relatives aux sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Patients âgés

ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Enfants et adolescents

ULTIBRO BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients ayant moins de 18 ans.

Administration

On recommande d'administrer ULTIBRO BREEZHALER 1 fois par jour, à la même heure chaque jour.

Les gélules ULTIBRO BREEZHALER doivent être prises par inhalation orale seulement et en

n'utilisant que l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER. Les gélules ULTIBRO BREEZHALER ne doivent pas être avalées (voir aussi SURDOSAGE).

Les gélules ULTIBRO BREEZHALER ne doivent pas être avalées (voir aussi SURDOSAGE).

Les gélules ULTIBRO BREEZHALER doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée, qui les garde à l'abri de l'humidité; on ne doit les retirer qu'IMMÉDIATEMENT AVANT L'UTILISATION (voir aussi RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

On doit enseigner aux patients à qui l'on prescrit ULTIBRO BREEZHALER à se servir correctement de l'inhalateur.

Il faut demander aux patients dont la fonction respiratoire ne s'améliore pas s'ils avalent le médicament au lieu de l'inhaler.

Dose oubliée

Si le patient oublie d'inhaler une dose, il doit la prendre dès que possible. On doit dire aux patients de ne pas inhaler plus d'une dose par jour.

SURDOSAGE

Au cours d'une étude à dose unique durant laquelle on a administré à des volontaires sains 4 fois la dose thérapeutique d'ULTIBRO BREEZHALER (administration à 1 heure d'intervalle de quatre doses de 110/50 mcg chacune), le traitement a été bien toléré et n'a pas entraîné d'effets notables sur la fréquence cardiaque, l'intervalle QTc, la kaliémie ou la glycémie.

Des patients atteints de MPOC ont inhalé, pendant 2 semaines, des doses allant jusqu'à 600/100 mcg d'indacatérol/glycopyrronium sans qu'on relève d'effets notables sur la fréquence cardiaque, l'intervalle QTc, la glycémie ou la kaliémie. On a noté une augmentation des cas d'ectopie ventriculaire après 14 jours de traitement aux doses de 300/100 mcg et de 600/100 mcg d'indacatérol/ glycopyrronium. Chez 4 patients, on a enregistré une tachycardie ventriculaire non soutenue, dont l'épisode le plus long a été de 9 battements (4 secondes).

ULTIBRO BREEZHALER contient de l'indacatérol et du glycopyrronium; par conséquent, le surdosage de ce médicament comporte les mêmes risques que ceux qui sont associés au surdosage de ses deux composants utilisés en monothérapie et qui sont décrits ci-dessous. En cas de surdosage, il faut cesser le traitement par ULTIBRO BREEZHALER et entreprendre le traitement symptomatique et/ou les mesures de soutien appropriés. Les cas graves commandent l'hospitalisation du patient. On peut envisager d'avoir recours à un bêtabloquant cardiosélectif, en gardant toutefois à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque (notamment par électrocardiographie) en cas de surdosage.

Les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer si la dialyse est utile après la prise d'une surdose d'ULTIBRO BREEZHALER.

Indacatérol

Les signes et les symptômes habituels du surdosage de l'indacatérol sont caractéristiques d'une stimulation excessive des récepteurs bêta-adrénergiques : angor, hypertension ou hypotension, tachycardie (fréquence pouvant atteindre 200 bpm), tremblements, palpitations, nervosité, céphalées, nausées, sécheresse buccale, vomissements, somnolence, crampes musculaires, arythmie ventriculaire, acidose métabolique, fatigue, malaise, insomnie, hypokaliémie et hyperglycémie. Une surdose d'ULTIBRO BREEZHALER, comme de tout autre sympathomimétique pour inhalation, peut entraîner un arrêt cardiaque, voire la mort.

Glycopyrronium

Les signes et les symptômes habituels du surdosage du glycopyrronium sont ceux que l'on observe en cas d'effets anticholinergiques excessifs, soit une élévation de la pression intraoculaire qui est douloureuse, des troubles visuels ou une rougeur des yeux, ou encore une constipation opiniâtre ou de la difficulté à uriner. Cela dit, le glycopyrronium pour inhalation orale a été bien toléré lorsqu'il a été administré à raison de 100 ou de 200 mcg, 1 fois/jour, pendant 28 jours.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ULTIBRO BREEZHALER est une association de deux bronchodilatateurs à doses fixes, l'indacatérol, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), et le glycopyrronium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), qui s'administre une fois par jour. Lorsque l'indacatérol et le glycopyrronium sont administrés ensemble sous forme d'association médicamenteuse tel ULTIBRO BREEZHALER, ils offrent une efficacité additive grâce à leurs modes d'action distincts ciblant différents récepteurs et différentes voies pour provoquer le relâchement des muscles lisses bronchiques.

L'indacatérol est un bêta₂-agoniste sélectif. Ses effets pharmacologiques découlent au moins en partie de la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, enzyme catalysant la transformation de l'adénosine-triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique (AMPC). La hausse du taux d'AMPC dans les poumons entraîne un relâchement des muscles lisses bronchiques, ce qui provoque une bronchodilatation.

Bien que chez l'être humain, les récepteurs bêta₂ soient les principaux récepteurs adrénergiques des muscles lisses bronchiques et les récepteurs bêta₁, les principaux récepteurs adrénergiques du cœur, on trouve des récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur; de fait, ces derniers représentent 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques. On ignore le rôle exact que jouent les récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur, mais leur présence fait en sorte qu'un bêta₂-agoniste, même s'il est hautement sélectif, pourrait théoriquement avoir des effets cardiaques.

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) à longue durée d'action administré par inhalation, indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien de la MPOC. Les nerfs parasympathiques sont la principale voie nerveuse de la bronchoconstriction dans les voies respiratoires, et le tonus cholinergique est la composante réversible clé de l'obstruction du débit aérien dans la MPOC. Le glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice qu'exerce l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies respiratoires, ce qui a pour effet de dilater celles-ci.

Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

On a observé un début d'action (bronchodilatation) rapide – en l'espace de 5 minutes – après l'inhalation de l'association indacatérol-glycopyrronium. Cet effet est demeuré constant tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures.

L'effet bronchodilatateur moyen dérivé de mesures en série du VEMS sur 24 heures était supérieur de 0,32 L à celui observé avec le placebo après 26 semaines de traitement. Il était également plus prononcé que celui qui a été observé avec l'indacatérol ou le glycopyrronium en monothérapie (différence de 0,11 L pour chacune des comparaisons).

Effets pharmacodynamiques secondaires

Les effets secondaires caractéristiques des bêta₂-agonistes en inhalation et des antagonistes muscariniques en inhalation résultent de l'activation des récepteurs bêta₂-adrénergiques systémiques et du blocage des récepteurs muscariniques après l'absorption systémique des médicaments.

Effets sur la fréquence cardiaque

On a évalué les effets sur la fréquence cardiaque chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique de 440/200 mcg d'indacatérol/ glycopyrronium (administration à 1 heure d'intervalle de quatre doses de 110/50 mcg chacune) et on les a comparés aux effets d'un placebo, de l'indacatérol à 600 mcg et du glycopyrronium à 200 mcg.

La plus importante augmentation de la fréquence cardiaque appariée dans le temps ayant été relevée avec l'indacatérol/ glycopyrronium en comparaison du placebo a été de +5,69 bpm, tandis que la plus importante diminution s'est établie à -2,51 bpm.

Intervalle QT

Lors d'une étude approfondie sur le segment QT (TQT) menée chez des volontaires en bonne santé, l'administration par inhalation de doses d'indacatérol pouvant atteindre 600 mcg n'a pas provoqué d'effet d'importance clinique sur l'intervalle QT. On n'a pas relevé d'allongement de l'intervalle QT chez les sujets ayant reçu 400 mcg de glycopyrronium en inhalation dans le cadre d'une étude TQT.

Les effets d'ULTIBRO BREEZHALER sur l'intervalle QTc ont été évalués chez des volontaires sains ayant reçu par inhalation une dose de 440/200 mcg d'indacatérol/ glycopyrronium (administration à 1 heure d'intervalle de quatre doses de 110/50 mcg chacune). On n'a pas relevé d'allongement d'importance clinique de cet intervalle.

Chez les patients atteints de MPOC, la proportion de patients chez lesquels on a enregistré un allongement de 30 à 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport au départ était plus élevée dans les groupes ayant reçu jusqu'à 600/100 mcg d'indacatérol/ glycopyrronium (de 16,0 à 21,6 %) que dans le groupe placebo (1,9 %). Cela dit, on n'a pas noté d'allongement de QTcF > 60 ms par rapport au départ. Par ailleurs, la plus forte dose d'indacatérol/ glycopyrronium administrée (600/100 mcg) a été associée à une plus forte proportion en valeur absolue des QTcF > 450 ms (12,2 %) que le placebo (5,7 %).

Effets sur la kaliémie et la glycémie

Chez des volontaires en bonne santé, les effets observés sur la kaliémie et la glycémie après l'administration d'indacatérol/ glycopyrronium à 440/200 mcg étaient très légers.

Tachyphylaxie

On n'a décelé aucun signe de tachyphylaxie relativement à l'effet d'ULTIBRO BREEZHALER au fil du temps, en comparaison du placebo ou de ses composants administrés en monothérapie.

Pharmacocinétique

Tableau 3 Résumé des paramètres pharmacocinétiques

	C_{max} [pg/mL]	$t_{1/2}$ [h]	ASC _{0-24 h} [pg*h/mL]	Clairance (CL) [L/h]	Volume de distribution (V _z) [L]
Indacatérol					
	100 (39) ^{a)}	45,5-126 ^{b)}	1150 (551) ^{a)}	18,8-23,3 ^{c)}	2360-2560 ^{c)}
Glycopyrronium					
Dose unique	146 (109) ^{g)}	52,5 (12,7) ^{d)}	n.d.	23,1 (7,46) ^{d)}	82,7 (21,7) ^{d) f)}
Doses multiples (état d'équilibre)	166 (97,3) ^{g)}	13,4 (8,02) ^{e)} 20,8 (8,61) ^{e)} 21,6 (3,24) ^{e)}	464 (213) ^{g)}	17,6 (6,4) ^{g)}	n.d.
Notes : n.d.= non déterminé; ^{a)} Moyenne arithmétique (écart-type) de l'exposition générale chez des patients atteints de MPOC traités 1 fois/jour, pendant 14/15 jours, par de l'indacatérol à 75 mcg; ^{b)} Éventail de la moyenne arithmétique des demi-vies d'élimination observées dans l'ensemble des essais cliniques; ^{c)} Détermination après l'administration d'indacatérol par voie intraveineuse; ^{d)} Détermination dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en bonne santé; ^{e)} Détermination dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de MPOC aux doses de 50, 100 et 200 mcg, respectivement; ^{f)} Volume de distribution à l'équilibre (V _{ss}), déterminé dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en bonne santé; ^{g)} Détermination chez des patients atteints de MPOC à une dose de 50 mcg.					

ULTIBRO BREEZHALER

Après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER, les concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol et de glycopyrronium ont été atteintes dans un délai médian semblable aux délais

que l'on observe lorsque ces agents sont administrés en monothérapie^{1,2}, soit environ 15 minutes et 5 minutes, respectivement.

D'après les données sur le rendement in vitro, la dose d'indacatérol parvenant aux poumons devrait être semblable avec ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg et l'indacatérol à 150 mcg en monothérapie. L'exposition à l'indacatérol à l'état d'équilibre après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg était soit semblable, soit légèrement inférieure à l'exposition systémique observée après l'inhalation d'indacatérol à 150 mcg en monothérapie.

La biodisponibilité absolue de l'indacatérol après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg s'établissait entre 47 % et 66 %, tandis que celle du glycopyrronium était d'environ 40 %.

L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg était semblable à l'exposition systémique observée après l'inhalation de glycopyrronium à 50 mcg en monothérapie.

Absorption

Indacatérol : Après inhalation, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol est de 43 à 45 %. L'exposition systémique résulte de l'absorption du médicament tant dans les poumons que dans les intestins et elle augmente avec une dose accrue. Les concentrations plasmatiques d'indacatérol 1 fois/jour, augmentent avec des doses répétées du médicament. L'état d'équilibre est atteint entre 12 et 15 jours.

Glycopyrronium : On a estimé à environ 40 % la biodisponibilité absolue du glycopyrronium après inhalation. Environ 90 % de l'exposition générale au produit après l'inhalation est due à son absorption dans les poumons, et 10 %, à son absorption dans le tube digestif. Après l'inhalation unique répétée chez des patients atteints de MPOC, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium a été obtenu en une semaine de traitement.

Distribution

Indacatérol : Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution (V_z) de l'indacatérol a été de 2,361 à 2,557 L, ce qui témoigne d'une distribution étendue. Quant à la liaison in vitro au sérum humain et aux protéines plasmatiques, elle a oscillé entre 94,1 et 95,3 %, et entre 95,1 et 96,2 %, respectivement.

Glycopyrronium: Après l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) du glycopyrronium a été de 83 L, tandis que le volume de distribution pendant la phase terminale (V_z) s'est établi à 376 L. Le volume de distribution apparent pendant la phase terminale après l'inhalation (V_z/F) a été de 7,310 L, ce qui reflète l'élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines in vitro s'est établie entre 38 % et 41 %.

Métabolisme

Indacatérol : Après l'administration d'indacatérol radiomarqué par voie orale, la principale composante détectée dans le sérum humain a été l'indacatérol sous forme inchangée, qui représentait environ le tiers de l'ASC totale sur une période de 24 heures. Le principal métabolite décelé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé, possiblement formé via le CYP3A4. L'indacatérol est un substrat de faible affinité de la P-gp (pompe d'efflux).

Glycopyrronium : L'expérimentation *in vitro* a démontré que de multiples isoenzymes CYP contribuent à la biotransformation oxydative du glycopyrronium. Il a également été démontré que le glycopyrronium n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination

Indacatérol : La clairance rénale est une voie d'élimination mineure (environ 2 à 6 % de la clairance systémique) de l'indacatérol présent dans l'organisme. L'indacatérol administré par voie orale a été éliminé en plus grande quantité dans les fèces que dans l'urine. Dans les fèces, l'indacatérol était présent principalement sous forme inchangée (54 % de la dose), mais on trouvait également des métabolites d'indacatérol hydroxylé (23 % de la dose).

Glycopyrronium : L'élimination par voie rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium présent dans l'organisme, tandis que ce pourcentage est d'environ 30 à 40 % dans le cas des mécanismes de clairance non rénale. Bien que la clairance biliaire figure parmi ces mécanismes, la majeure partie de la clairance non rénale serait attribuable au métabolisme.

Après l'inhalation d'une dose unique et de doses uniquotidiennes répétées de 50 et de 200 mcg de glycopyrronium par des volontaires sains et des patients atteints de MPOC, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium se situait entre 17,4 et 24,4 L/h. La sécrétion tubulaire active contribue à l'excrétion rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 20 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous la forme de molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents : ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué chez l'enfant; par conséquent, on ne doit pas l'utiliser chez des patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Sexe : Une analyse pharmacocinétique populationnelle des données recueillies chez des patients atteints de MPOC après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER a indiqué que l'âge, le sexe et le poids (corporel maigre) n'avaient pas d'effet significatif sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium. Le poids corporel maigre (qui tient compte à la fois du poids

et de la taille) a été identifié comme étant une covariable. On a observé une corrélation négative entre l'exposition systémique et le poids corporel maigre (ou le poids corporel); cependant, on ne recommande aucune adaptation posologique en raison de l'ampleur du changement ou de la précision prédictive du poids corporel maigre.

Race : L'expérience thérapeutique au sein de la population afro-américaine est limitée. Rien n'a laissé entrevoir de différence entre les sous-groupes ethniques traités par l'indacatérol. Une étude de sensibilité ethnique réalisée auprès de volontaires sains japonais et de race blanche (caucasiens) a démontré que l'exposition reflétée par le pic plasmatique du glycopyrronium était en moyenne 80 % plus élevée dans le groupe japonais et que l'exposition systémique totale (ASC) et l'excrétion urinaire étaient aussi de 38 à 46 % plus élevées, chez les volontaires japonais que chez les volontaires de race blanche. La clairance rénale (Cl_r) était semblable dans les deux populations.

Insuffisance hépatique : Basé sur les caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède pas de données relatives aux sujets atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Basé sur les caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement surpassent les risques pouvant y être associés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver ULTIBRO BREEZHALER à la température ambiante, entre 15 et 25 °C. Le produit ne doit pas être conservé à plus de 25 °C et doit être gardé à l'abri de l'humidité.

ULTIBRO BREEZHALER doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.


INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules ULTIBRO BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER. De même, l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé avec aucune autre gélule.
- Les gélules doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.
- Utiliser le nouvel inhalateur ULTIBRO BREEZHALER, remis lors de chaque renouvellement d'ordonnance, et jeter l'ancien.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ULTIBRO BREEZHALER (indacatérol/glycopyrronium) est offert en gélules de poudre pour

inhalation dosées à 110/50 mcg.

Contenu d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg : Gélule à corps transparent naturel et à capuchon transparent jaune contenant de l'indacatérol et du glycopyrronium (sous forme de maléate d'indacatérol et de bromure de glycopyrronium) ayant l'aspect d'une poudre blanche ou presque blanche, sous plaquette alvéolée en aluminium, portant le code de produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux barres bleues sur le corps et le logo d'entreprise () imprimé en noir sur le capuchon.

Une gélule contient 143 mcg de maléate d'indacatérol équivalant à 110 microgrammes d'indacatérol et 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium.

La dose libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 85 mcg d'indacatérol et à 43 mcg de glycopyrronium.

La gélule contient également du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium.

L'enveloppe de la gélule se compose des ingrédients suivants : hypromellose, eau purifiée, carraghénane, chlorure de potassium et FD et C jaune n° 5/tartrazine.

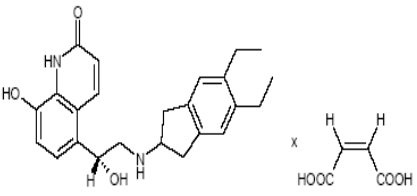
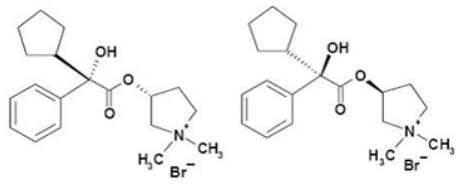
Conditionnement :

- Boîte de 30 gélules ULTIBRO BREEZHALER (3 plaquettes alvéolées de 10 gélules) et un inhalateur ULTIBRO BREEZHALER
- Boîte de 10 gélules ULTIBRO BREEZHALER (1 plaquette alvéolée de 10 gélules) et cinq inhalateurs ULTIBRO BREEZHALER

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	
Maléate d'indacatérol	Bromure de glycopyrronium
Nom chimique :	
Maléate de (R)-5-[2-(5,6-diéthylindan-2-ylamino)-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2-one	Bromure de 3-(2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétoxy)-1,1-diméthylpyrrolidinium
Formule moléculaire et masse moléculaire :	
$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$ (508,56)	$C_{19}H_{28}NO_3 Br$ Forme saline sur excipient anhydre : 398,33
Formule développée :	
	 [2S, 3R]-stéréoisomère [2R, 3S]-stéréoisomère
Propriétés physicochimiques :	
<p>L'indacatérol est l'énantiomère R pur de cette molécule.</p> <p>Le maléate d'indacatérol consiste en une forme polymorphique unique, la forme A.</p> <p>Le pH du maléate d'indacatérol en suspension dans une solution aqueuse à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante est de 4,9. Dans une solution eau-éthanol 80:20 (V/V) à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante, le pH est de 5,0.</p> <p>L'intervalle de fusion de l'indacatérol est de 195 à 202 °C avec décomposition.</p> <p>Le maléate d'indacatérol est une poudre blanche à très légèrement grisâtre ou très légèrement jaunâtre. Le maléate d'indacatérol est aisément soluble dans le N-méthylpyrrolidone et le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le propylène glycol et le polyéthylène glycol 400, très légèrement soluble dans l'eau et l'alcool isopropylique, et presque</p>	<p>La substance médicamenteuse bromure de glycopyrronium présente deux atomes de carbone asymétriques et consiste en un conglomerat racémique optiquement inactif de deux stéréoisomères (2S, 3R et 2R, 3S), appelés ci-après les stéréoisomères (S,R) et (R,S).</p> <p>Le pH du bromure de glycopyrronium dans une solution aqueuse à 0,1 % m/V (g/100 mL) à la température ambiante est de 6,0.</p> <p>L'intervalle de fusion est de 193 à 198 °C (mais l'intervalle entre le début et la fin de la fusion ne dépasse pas 2 °C).</p> <p>Le bromure de glycopyrronium est une poudre blanche ou presque blanche. Il est aisément soluble dans l'eau, une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, le méthanol et l'éthanol (à 50 % et à 95 %), soluble dans le N,N-diméthylformamide, peu soluble dans l'éthanol (à ≥ 99,9 %) et le propan-1-ol, légèrement soluble dans le propan-2-ol, l'octan-1-ol et l'acétonitrile, très légèrement soluble dans</p>

insoluble dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, l'acétate d'éthyle et le n-octanol.	l'acétone, et pratiquement insoluble dans le toluène, le tétrahydrofurane et le 2-méthoxy-2-méthylpropane.
--	--

Médicament

Gélules de poudre pour inhalation **ULTIBRO BREEZHALER** dosées à 110/50 mcg :

Une gélule contient 143 mcg de maléate d'indacatérol équivalent à 110 mcg d'indacatérol et 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 mcg de glycopyrronium. La dose libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur) équivaut à 85 mcg d'indacatérol et à 43 mcg de glycopyrronium.

INHALATEUR ULTIBRO BREEZHALER

L'inhalateur **ULTIBRO BREEZHALER** est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des gélules **ULTIBRO BREEZHALER** (maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium). La quantité de médicament parvenant jusqu'aux poumons est fonction d'éléments propres au patient, tels que le débit inspiratoire et la durée de l'inspiration.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité d'ULTIBRO BREEZHALER ont été évaluées dans le cadre d'un programme de développement clinique comprenant deux études de 26 semaines axées sur la fonction pulmonaire (un essai contrôlé par placebo et un essai contrôlé par traitement actif) qui ont été menées auprès de patients atteints de MPOC modérée ou sévère, deux études (de 64 semaines et de 52 semaines) sur les exacerbations, une étude de 12 mois sur l'innocuité à long terme et une étude sur la tolérance à l'effort.

Tableau 4 Résumé des plans des essais déterminants et des caractéristiques démographiques des participants

N° de l'essai	Plan de l'essai, voie d'administration et durée	Traitement et posologie	Sujets (n = nombre) Âge moyen (min.–max.) Sexe	Paramètre d'efficacité principal
A2303	Essai multicentrique à double insu de 26 semaines, avec répartition aléatoire, placebo, témoin actif et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'ULTIBRO BREEZHALER dans la MPOC modérée ou sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Indacatérol : 150 mcg, 1 f.p.j. Glycopyrronium : 50 mcg, 1 f.p.j. Tiotropium (administré sans insu) : 18 mcg, 1 f.p.j. Placebo	Total : n = 2135 ULTIBRO BREEZHALER: n = 474 Indacatérol: n = 476 Glycopyrronium: n = 473 Tiotropium: n = 480 Placebo : n = 232 Âge moyen (min.–max.) 63,9 ans (40–91) Sexe Hommes : 1610 Femmes : 525	Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) après l'administration du produit (moyenne de 23 h 15 et de 23 h 45 après l'administration) après 26 semaines de traitement chez des patients atteints de MPOC modérée ou sévère
A2313	Essai multicentrique à double insu de 26 semaines, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'ULTIBRO BREEZHALER dans la MPOC modérée ou sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Fluticasone/salmétérol : 500/50 mcg, 2 f.p.j.	Total: n = 522 ULTIBRO BREEZHALER: n = 258 Fluticasone/salmétérol: n = 264 Âge moyen (min.–max.) 63,3 ans (44–87) Sexe Hommes : 370 Femmes : 152	ASC _{0-12 h} normalisée du VEMS après 26 semaines de traitement chez des patients atteints de MPOC modérée ou sévère

A2304	Essai multicentrique à double insu de 64 à 76 semaines, avec répartition aléatoire, témoin actif et groupes parallèles (en mode ouvert), visant à évaluer l'effet d'ULTIBRO BREEZHALER sur les exacerbations dans la MPOC sévère ou très sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Glycopyrronium : 50 mcg, 1 f.p.j. Tiotropium (administré sans insu) : 18 mcg, 1 f.p.j.	Total : n = 2206 ULTIBRO BREEZHALER : n = 729 Glycopyrronium : n = 740 Tiotropium : n = 737 <u>Âge moyen (min.–max.)</u> 63,3 ans (40–90) <u>Sexe</u> Hommes : 1651 Femmes : 555	Taux d'exacerbations modérées ou sévères dans la MPOC sévère ou très sévère
A2318	Essai multicentrique à double insu de 52 semaines, avec répartition aléatoire, double placebo, témoin actif et groupes parallèles, visant à comparer l'effet d'ULTIBRO BREEZHALER à celui du fluticasone/salmétérol (500/50 mcg, 2 f.p.j.) sur les exacerbations légères, modérées ou sévères dans la MPOC modérée à très sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Fluticasone/salmétérol : 500/50 mcg, 2 f.p.j.	Total : n = 3362 ULTIBRO BREEZHALER : n = 1680 Fluticasone/salmétérol : n = 1682 <u>Âge moyen (min.–max.)</u> 64,6 ans (40–89) <u>Sexe</u> Hommes : 2557 Femmes : 805	Taux d'exacerbations légères, modérées ou sévères dans la MPOC modérée à très sévère

Essais cliniques sur la fonction pulmonaire

L'efficacité et l'innocuité d'ULTIBRO BREEZHALER ont été évaluées dans le cadre de deux essais pivots sur l'efficacité menés auprès de patients ayant reçu un diagnostic de MPOC modérée ou sévère : l'essai A2303 (essai contrôlé par placebo) et l'essai A2313 (essai contrôlé par traitement actif).

Plan des essais

L'essai A2303 visait à évaluer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER dans l'amélioration de la fonction pulmonaire après 26 semaines de traitement et à la comparer à celle de ses

composants (indacatérol et glycopyrronium) employés en monothérapie et à celle d'un placebo. Le principal paramètre d'évaluation était le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal mesuré après l'administration du produit après 26 semaines de traitement chez les patients atteints de MPOC modérée ou sévère. Le score focal de l'ITD (indice transitionnel de dyspnée), le score au questionnaire SGRQ (Questionnaire sur les troubles respiratoires – Hôpital St George) et l'usage quotidien du médicament de secours après 26 semaines constituaient les paramètres secondaires clés.

L'essai A2313 visait à comparer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER dans l'amélioration de la fonction pulmonaire après 26 semaines de traitement à celle d'un agent de comparaison actif (Tableau 4).

Ces deux essais ont été menés à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles. Dans l'ensemble, les critères d'admissibilité et les motifs d'exclusion retenus étaient similaires (dans l'essai A2313, les patients qui avaient été aux prises avec une exacerbation de la MPOC au cours des 12 derniers mois ont été exclus), de même que les traitements concomitants autorisés (dans l'essai A2313, il était interdit de suivre un traitement de fond par un corticostéroïde en inhalation).

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

En tout, 2657 sujets ont fait l'objet d'une répartition aléatoire et ont reçu le traitement qui leur avait été attribué dans les deux essais pivots (Tableau 4). Ces sujets présentaient les caractéristiques suivantes : diagnostic clinique de MPOC, âge ≥ 40 ans, antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années et degré d'obstruction des voies respiratoires modéré ou important ($30\% \leq \text{VEMS} \leq 80\%$ de la valeur théorique [essai A2303] ou $40\% \leq \text{VEMS} \leq 80\%$ de la valeur théorique [essai A2313] après la prise du salbutamol, et rapport $\text{VEMS}/\text{CVF} < 0,7$).

Dans l'essai A2303, les patients qui suivaient un traitement de fond par un corticostéroïde en inhalation pouvaient poursuivre leur traitement à une dose fixe, alors que dans l'essai A2313, ils ont dû l'interrompre dès la phase initiale. Dans un cas comme l'autre, les patients pouvaient avoir recours à un médicament de secours (salbutamol), mais l'emploi de BALA et d'AMLA était interdit.

Le principal motif d'exclusion de l'essai A2303 était la survenue d'une exacerbation de la MPOC ayant nécessité le recours à une antibiothérapie ou à une corticothérapie par voie systémique ou une hospitalisation durant les 6 semaines qui ont précédé la sélection ou durant la phase initiale de l'essai. Ont été exclus de l'essai A2313 les patients qui avaient été aux prises avec une exacerbation durant les 12 mois qui ont précédé la sélection ou durant la phase initiale de l'essai.

La majorité des patients recrutés dans le cadre des deux essais déterminants de 26 semaines ($n = 2657$) étaient des hommes (74,5 %) de race blanche (71,9 %) et ils avaient en moyenne 63,8 ans. Au début des essais, le VEMS moyen après la prise d'un bronchodilatateur était de 1,539 L (score GOLD II [66,9 %], score GOLD III [33,0 %], score GOLD IV [0 %]). Le pourcentage moyen de réversibilité de l'effet des bêta₂-agonistes était de 20,28 %.

Résultats des essais

Essai A2303

Fonction pulmonaire

L'essai contrôlé par placebo (essai A2303) visait à comparer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg, 1 fois/jour) à celles de l'indacatérol (150 mcg[^], 1 fois/jour), du glycopyrronium (50 mcg, 1 fois/jour) et d'un placebo (administré 1 fois/jour). À la semaine 26, l'augmentation du VEMS minimal était plus marquée dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans les groupes indacatérol à 150 mcg (différence de 70 mL; IC 95 % : 50-100 ; $p < 0,001$) et glycopyrronium à 50 mcg (différence de 90 mL; IC à 95 % : 60-110 ; $p < 0,001$), ce qui suggère que l'indacatérol et le glycopyrronium contribuent tous deux à l'amélioration de la fonction pulmonaire (Tableau 5). La différence entre ULTIBRO BREEZHALER et le placebo quant à la variation du VEMS était de 200 mL (IC à 95 % : 170-240 ; $p < 0,001$) (Tableau 5).

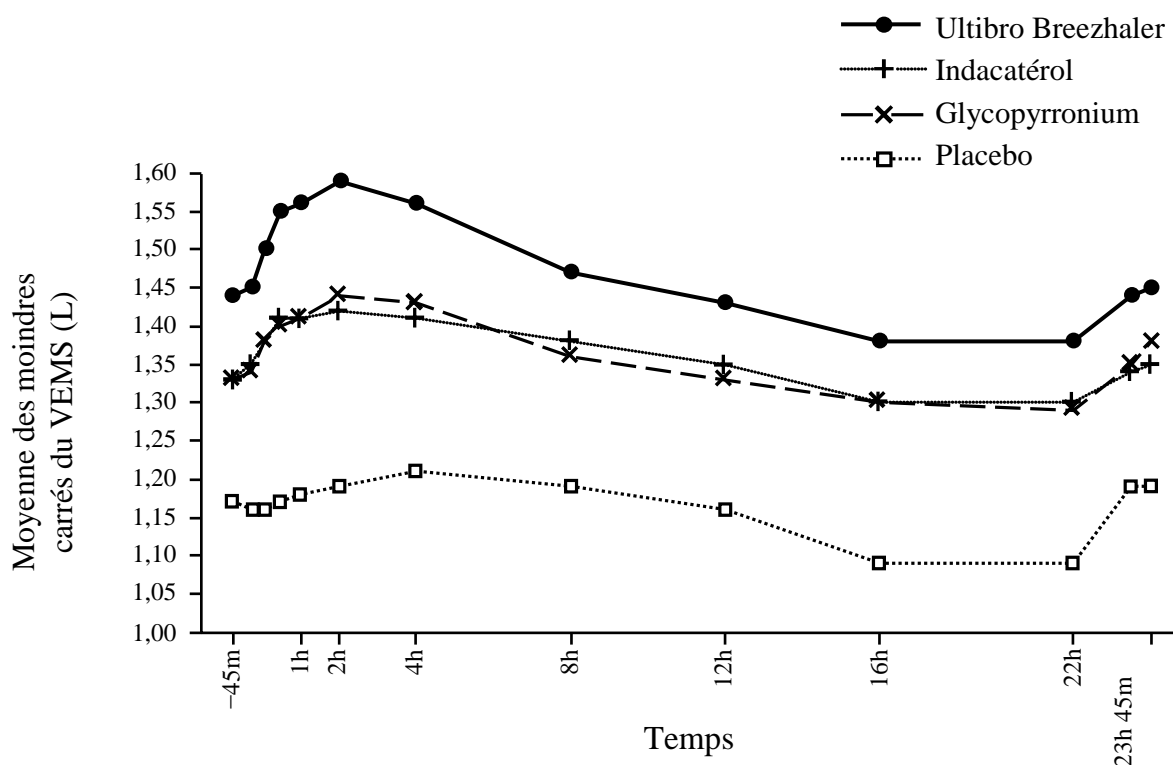
[^]On a ajusté la dose d'indacatérol (sous forme de particules fines) que renferme ULTIBRO BREEZHALER (110 mcg) afin qu'elle soit équivalente à celle de l'indacatérol administré en monothérapie (150 mcg).

Tableau 5 Résultats obtenus pour le paramètre d'efficacité principal de l'essai A2303 après 26 semaines de traitement par ULTIBRO BREEZHALER

	Paramètre d'efficacité principal		
	VEMS minimal (mL) après 26 semaines		
	Différence entre les traitements	IC à 95 %	Valeur de p
ULTIBRO BREEZHALER vs indacatérol	70 mL	(50-100)	$p < 0,001$
ULTIBRO BREEZHALER vs glycopyrronium	90 mL	(60-110)	$p < 0,001$
ULTIBRO BREEZHALER vs placebo	200 mL	(170-240)	$p < 0,001$

Abréviations : IC = intervalle de confiance; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

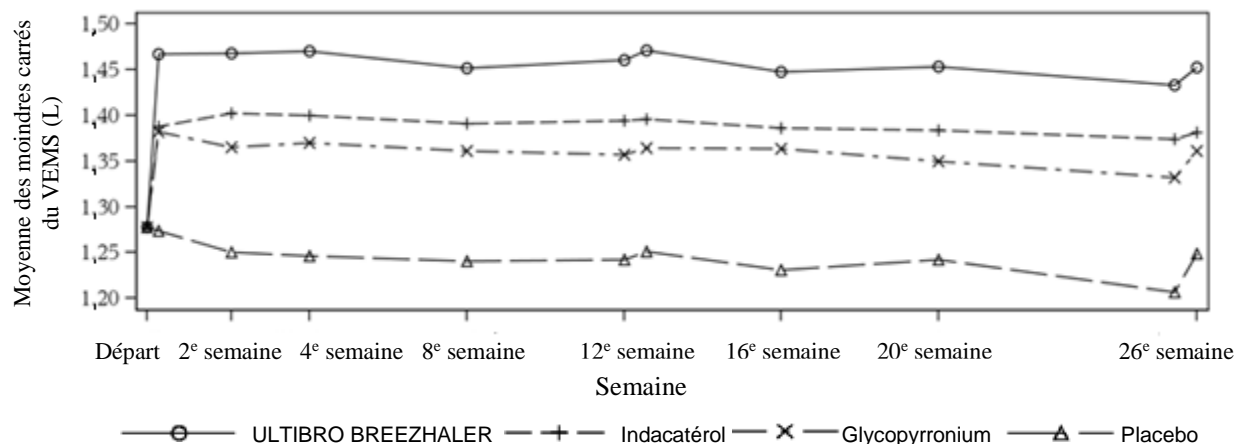
Figure 1 Profil sur 23 h 45 min (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après 26 semaines de traitement (échantillon complet d'analyse, sous-groupe des évaluations spirométriques en série) dans l'essai A2303



Dans le sous-groupe des évaluations spirométriques en série de l'essai A2303 (Figure 1), ULTIBRO BREEZHALER s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration du VEMS à toutes les évaluations effectuées à la semaine 26 (différences moyennes selon la méthode des moindres carrés : 250-400 mL).

Durant toute la phase de traitement de 26 semaines (Figure 2), ULTIBRO BREEZHALER a entraîné une amélioration significative du VEMS qui n'a été associée à aucune diminution de la réponse à ses effets bronchodilatateurs.

Figure 2 Moyenne des moindres carrés du VEMS (L) sur une période de 26 semaines de traitement (échantillon complet d'analyse, population totale) dans l'essai A2303



Effets sur les symptômes

À la semaine 26, ULTIBRO BREEZHALER a réduit l'essoufflement comparativement au placebo, d'après la différence observée entre les scores focaux de l'ITD (1,09; IC à 95 % : 0,61-1,57, $p < 0,001$).

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée au moyen du questionnaire SGRQ. Après 26 semaines de traitement, la différence moyenne entre ULTIBRO BREEZHALER et le placebo quant à la variation du score SGRQ total par rapport au départ était de -3,01 (IC à 95 % : de -5,05 à -0,97, $p = 0,002$).

Utilisation du médicament de secours

Après 26 semaines, le traitement unique quotidien par ULTIBRO BREEZHALER a réduit l'utilisation du médicament de secours (salbutamol) de 0,96 inhalation par jour comparativement au placebo ($p < 0,001$).

Essai A2313

Les résultats de l'essai contrôlé par traitement actif (essai A2313) sont venus étayer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER (données non présentées).

Essais cliniques sur les exacerbations

L'effet d'ULTIBRO BREEZHALER sur les exacerbations de MPOC a été évalué dans le cadre de deux essais pivots avec témoin actif menés auprès de porteurs d'un diagnostic clinique de MPOC modérée à très sévère, soit les études A2304 et A2318.

Plan des essais

L'essai A2304 était une étude de 64 semaines à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles ayant pour but de comparer entre eux les effets d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg, 1 fois/jour (n = 729), du glycopyrronium à 50 mcg, 1 fois/jour (n = 740) et du tiotropium à 18 mcg, 1 fois/jour administré sans insu (n = 737) chez des patients atteints de MPOC sévère à très sévère (score GOLD III : 1743 patients; score GOLD IV : 461 patients). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la fréquence des exacerbations de MPOC modérées ou sévères. Par « exacerbation de MPOC modérée ou sévère », on entendait une aggravation des symptômes nécessitant le recours à une corticothérapie par voie systémique et/ou à une antibiothérapie ou l'hospitalisation du patient. On a jugé qu'une exacerbation était modérée lorsqu'elle nécessitait le recours à une corticothérapie par voie systémique, à une antibiothérapie ou à ces deux traitements, et qu'elle était sévère lorsqu'elle commandait l'hospitalisation du patient. L'étude A2304 regroupait des patients atteints de MPOC sévère ou très sévère qui avaient subi au moins 1 exacerbation ayant nécessité un traitement à l'aide d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes (22 % d'entre eux avaient subi au moins 2 exacerbations) au cours de l'année précédente et qui présentaient, après la prise d'un bronchodilatateur, un VEMS < 50 % de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF < 0,7.

L'essai A2318 était une étude de 52 semaines à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo, témoin actif et groupes parallèles, ayant pour but de comparer entre eux les effets d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg, 1 fois/jour (n = 1680) et de l'association fluticasone/salmétérol à 500/50 mcg, 2 f.p.j. (n = 1682) chez des patients atteints de MPOC modérée à très sévère (score GOLD II : 1123 patients; score GOLD III : 1954 patients; score GOLD IV : 257 patients). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la fréquence globale des exacerbations de MPOC (légères, modérées et sévères). Par « exacerbation de MPOC », on entendait une aggravation des symptômes nécessitant le recours à une corticothérapie par voie systémique et/ou à une antibiothérapie, ou l'hospitalisation du patient. On a jugé qu'une exacerbation était légère lorsque l'aggravation des symptômes selon les critères établis ne nécessitait pas l'administration d'une corticothérapie par voie systémique et/ou d'une antibiothérapie; modérée lorsqu'elle nécessitait le recours à une corticothérapie par voie systémique et/ou à une antibiothérapie; et sévère lorsqu'elle commandait l'hospitalisation du patient. L'étude A2318 regroupait des patients atteints de MPOC modérée à très sévère qui avaient subi au moins 1 exacerbation ayant nécessité l'administration d'une corticothérapie par voie systémique et/ou d'une antibiothérapie (19 % d'entre eux avaient subi au moins 2 exacerbations) au cours de l'année précédente, et dont le VEMS était ≥ 25 % et < 60 % de la valeur théorique après la prise d'un bronchodilatateur.

Résultats relatifs aux exacerbations

Durant l'étude A2304, ULTIBRO BREEZHALER a réduit de 12 % la fréquence annuelle des exacerbations de MPOC modérées ou sévères comparativement au glycopyrronium (risque relatif : 0,88; IC à 95 % : 0,77-0,99). Le nombre d'épisodes d'exacerbation de MPOC modérée ou sévère par année-patient était de 0,94 dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER (812 épisodes) et de 1,07 dans le groupe glycopyrronium (900 épisodes).

De plus, ULTIBRO BREEZHALER a réduit la fréquence des exacerbations de la MPOC de toutes intensités (légères, modérées et sévères) de 15 % par rapport au glycopyrronium (risque relatif : 0,85; IC à 95 % : 0,77-0,94).

Au chapitre du temps écoulé avant la première exacerbation de MPOC modérée ou sévère, ULTIBRO BREEZHALER a réduit le risque de 7 % comparativement au glycopyrronium ($p = 0,319$).

Le principal objectif de l'essai A2318 a été atteint : ULTIBRO BREEZHALER 1 f.p.j. s'est révélé non inférieur à l'association fluticasone/salmétérol quant à la fréquence globale des exacerbations (légères, modérées et sévères). En outre, ULTIBRO BREEZHALER a fait preuve de supériorité par rapport au fluticasone/salmétérol, entraînant une réduction 11 % plus importante du taux global annualisé d'exacerbations (3,59 vs 4,03; rapport de risque : 0,89; IC à 95 % : 0,83-0,96; $p = 0,003$), et prolongeant le temps écoulé avant la première exacerbation grâce à une réduction de 16 % du risque d'exacerbation (temps médian : 71 jours sous ULTIBRO BREEZHALER vs 51 jours sous fluticasone/salmétérol; $p < 0,001$). ULTIBRO BREEZHALER a également réduit le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de 17 % comparativement au fluticasone/salmétérol (0,98 vs 1,19; rapport de risque : 0,83; IC à 95 % : 0,75-0,91; $p < 0,001$). Enfin, le temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou sévère a été plus long dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans le groupe fluticasone/salmétérol (rapport de risque : 0,78; IC à 95 % : 0,70 à 0,86; $p < 0,001$), grâce à une réduction de 22 % du risque d'exacerbation.

Tolérance à l'effort

Au cours d'une étude de 3 semaines avec permutation en 3 périodes (A2305) durant laquelle la tolérance à l'effort a été évaluée au moyen d'une épreuve d'effort sous-maximal (75 %) sur bicyclette ergométrique, on a comparé ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg, 1 fois/jour), administré le matin, à un placebo et au tiotropium (18 mcg, 1 fois/jour). ULTIBRO BREEZHALER a réduit l'hyperinflation dynamique et prolongé le temps durant lequel l'effort pouvait être maintenu, dès l'administration de la première dose. La tolérance à l'effort a également été prolongée de 59,5 secondes (IC à 95 % : 17,7-101,3) comparativement au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Indacatérol : L'indacatérol est un agoniste puissant quasi complet des récepteurs bêta₂-adrénergiques (CE₅₀ : 8,7 nM) doté d'une forte activité intrinsèque.

On a démontré dans des modèles in vitro que l'indacatérol agissait rapidement, qu'il avait une plus longue durée d'action que d'autres bronchodilatateurs et qu'il pouvait être administré une fois par jour.

On n'a pas établi avec certitude le mécanisme à l'origine de cette action de longue durée de l'indacatérol. Cependant, il y a lieu de croire que les propriétés lipophiles de l'indacatérol et son interaction spécifique avec le radeau lipidique au sein de la membrane cellulaire y jouent un rôle.

Glycopyrronium : Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques pour lesquels il possède une forte affinité. Lors d'études de liaison compétitive, il a démontré une sélectivité de 4 à 5 fois plus grande pour les récepteurs M3 (pKi = 9,59) et M1 humains que pour le récepteur M2 humain. Ses effets bronchodilatateurs se manifestent rapidement et persistent durant les 24 heures qui suivent son administration.

TOXICOLOGIE

Information relative à ULTIBRO BREEZHALER

Un programme de toxicologie réunissant les données issues d'études pharmacologiques d'innocuité menées in vitro et in vivo, d'études sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le chien (inhalation) et d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat (inhalation) a été déployé pour ULTIBRO BREEZHALER.

On a observé des augmentations de la fréquence cardiaque chez le chien après l'administration de chaque composant en monothérapie et de l'association indacatérol/glycopyrronium. Les effets sur la fréquence cardiaque observés avec l'association indacatérol/glycopyrronium étaient d'une ampleur et d'une durée supérieures à celles des effets observés avec chaque composant administré seul, ce qui témoigne d'une réponse additive. Un raccourcissement des intervalles électrocardiographiques reflétant une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique a également été constaté après le traitement par l'association indacatérol/glycopyrronium. Chez le chien, l'indacatérol administré seul ou dans l'association indacatérol/glycopyrronium a été associé à une fréquence et à une gravité semblables de lésions myocardiques. Les expositions générales (ASC) à la dose sans effet nocif observé (DSENO) étaient 64 fois et 59 fois supérieures à celles qu'on observe chez les humains à la dose de 110 mcg/50 mcg pour chacun des deux composants, respectivement.

Durant l'étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat, aucun effet n'a été relevé chez l'embryon ou le fœtus, quelle que soit la dose de l'association indacatérol/glycopyrronium administrée.

Tableau 6 Toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mcg/kg/jour)	Principales observations
2 semaines avec période de récupération de 4 semaines	Rat Wistar	Inhalation	Indacatérol/ glycopyrronium 100,6/32,9 200,5/65,6 402,3/131,6 Indacatérol 479,2/0 Glycopyrronium 0/169,8	On n'a pas relevé d'effets notables liés au traitement.
2 semaines avec période de récupération de 2 semaines	Beagle	Inhalation	Indacatérol/ glycopyrronium 101/34 193/62 380/126 Indacatérol 416/0 Glycopyrronium 0/123	Association indacatérol/glycopyrronium et indacatérol : Fibrose minime ou modérée dans le muscle papillaire du ventricule gauche de certains animaux. Accumulation minime de glycogène dans le foie. Les observations faites sur le cœur et le foie n'étaient plus manifestes à la fin de la période de récupération. Association indacatérol/glycopyrronium et glycopyrronium : Augmentation de la fréquence cardiaque 30 et 60 minutes après l'inhalation à toutes les doses administrées. Des effets additifs sur la fréquence cardiaque ont été observés avec l'association indacatérol/glycopyrronium. La fréquence cardiaque est revenue à la normale 24 heures après l'inhalation.
13 semaines avec période de récupération de 4 semaines	Beagle	Inhalation	Indacatérol/ glycopyrronium 99/33 211/70 386/125 Indacatérol 343/0 Glycopyrronium 0/140	Association indacatérol/glycopyrronium et indacatérol : Accumulation minime et réversible de glycogène dans le foie. Cette observation n'était plus manifeste à la fin de la période de récupération. Association indacatérol/glycopyrronium, indacatérol et glycopyrronium : L'administration d'une faible dose de l'association indacatérol/glycopyrronium a provoqué des augmentations de la fréquence cardiaque semblables à celles qu'on observe lorsque l'indacatérol ou le glycopyrronium sont administrés seuls. On a relevé des effets additifs sur la fréquence cardiaque aux doses moyennes et élevées de l'association indacatérol/glycopyrronium. La fréquence cardiaque est revenue à la normale 24 heures après l'inhalation.

Information relative à l'indacatérol

Les données non cliniques ne signalent aucun danger particulier pour l'humain; celles-ci proviennent des études habituelles, à savoir les études pharmacologiques d'innocuité et les études sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité pour la reproduction.

Les effets de l'indacatérol observés lors des études de toxicologie chez le chien étaient essentiellement cardiovasculaires : tachycardie et allongement connexe de l'intervalle QTc, arythmie et lésions myocardiques. Ce sont là des effets pharmacologiques connus, attribuables

aux propriétés bêta₂-agonistes de l'indacatérol. Les autres manifestations notées lors des études sur la toxicité de doses répétées à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain ont été une légère irritation des voies respiratoires supérieures chez le rat, qui s'est traduite par une rhinite et la présence d'altérations épithéliales dans les fosses nasales et le larynx.

Lors des études de génotoxicité, l'indacatérol ne s'est montré ni mutagène ni clastogène. Le potentiel carcinogène de l'indacatérol a été évalué dans le cadre d'une étude de 2 ans chez le rat (inhalation) et d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique (voie orale). Chez le rat, un traitement à vie par de fortes doses d'indacatérol a été associé à une incidence accrue de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie en foyers du muscle lisse ovarien chez les femelles. On a d'ailleurs noté une augmentation des léiomyomes des voies génitales chez les rates lors d'études sur d'autres bêta₂-agonistes. Au terme d'une étude de 26 semaines menée par voie orale chez des souris CB6F1-TgrasH2 hémizygotés, l'indacatérol ne s'est pas montré tumorigène.

On n'a décelé des effets toxiques sur la fertilité, la gestation ainsi que le développement embryofœtal, prénatal et postnatal qu'à de fortes doses. L'indacatérol n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni le lapin après une administration par voie sous-cutanée. Il a été démontré que l'indacatérol et ses métabolites traversent la barrière placentaire chez les rates gravides, et leur présence a été décelée dans le lait de rates.

Information relative au glycopyrronium

Les données non cliniques ne signalent aucun danger particulier pour l'humain; celles-ci proviennent des études habituelles, à savoir les études pharmacologiques d'innocuité et les études sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité pour la reproduction et le développement.

Les effets observés au cours des études de toxicité de dose répétées par inhalation étaient attribuables à des exacerbations de l'action pharmacologique attendue du glycopyrronium ou à une irritation locale légère. Il s'agissait notamment d'augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien et de changements réversibles chez le rat et le chien associés à une réduction des sécrétions des glandes salivaires, lacrymales et de Harder et du pharynx. Les opacités cristalliniennes observées lors des études de toxicologie chronique chez le rat ont été décrites pour d'autres antagonistes muscariniques et sont considérées comme des changements spécifiques de l'espèce peu pertinents pour le patient traité. Les manifestations observées dans les voies respiratoires du rat comprenaient des altérations dégénératives/régénératives et une inflammation dans les fosses nasales et le larynx qui sont compatibles avec une irritation locale légère. Des altérations épithéliales minimales dans le poumon à la jonction broncho-alvéolaire ont également été relevées chez le rat et attribuées à une réponse adaptative légère. Tous ces effets ont été observés à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain.

Lors des études de génotoxicité, le glycopyrronium ne s'est montré ni mutagène ni clastogène. Lors des études de carcinogenèse menées chez des souris transgéniques (voie orale) et des rats (inhalation), le bromure de glycopyrronium ne s'est pas révélé carcinogène à des expositions générales supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain.

Les études de reproduction menées chez le rat et ayant pour objet la fertilité des mâles ou des femelles ainsi que le développement prénatal et postnatal n'ont pas fait ressortir de nombreux

événements significatifs après l'administration sous-cutanée. On a cependant relevé des diminutions légères, mais statistiquement significatives du nombre de corps jaunes et de foyers d'implantation chez les femelles à la dose de 1,5 mg/kg/jour, qui ont été attribuées au bromure de glycopyrronium. De plus, à cette même dose, on a observé une diminution significative du poids corporel des petits de la génération F1 (mâles, femelles et les deux sexes réunis) et de la croissance durant la période de lactation. Après l'administration sous-cutanée de doses élevées de bromure de glycopyrronium, on a signalé des taux réduits de conception et de survie au sevrage chez le rat et une diminution de la sécrétion séminale chez le chien. Le glycopyrronium et ses métabolites n'ont pas traversé dans une mesure significative la barrière placentaire chez la souris, la lapine et la chienne gravides. Par contre, le glycopyrronium (y compris ses métabolites) a été excrété dans le lait des rates, où il a atteint des concentrations 10 fois plus élevées que dans le sang.

RÉFÉRENCES

1. [Monographie : Onbrez Breezhaler]. Bêta₂-agoniste à longue durée d'action. Novartis Pharma Canada inc. Montréal, Canada. 2 janvier 2015.
2. [Monographie : Seebri Breezhaler]. Antagoniste muscarinique à longue durée d'action. Novartis Pharma Canada inc. Montréal, Canada. 29 septembre 2016.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**PrULTIBRO^{MD} BREEZHALER^{MD}
Gélules d'indacatérol (sous forme de maléate) et de
glycopyrronium (sous forme de bromure) en poudre pour
inhalation**

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre ULTIBRO BREEZHALER et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ULTIBRO BREEZHALER. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien à propos de votre maladie et de votre traitement, et demandez-leur s'ils disposent de nouveaux éléments d'information sur ULTIBRO BREEZHALER.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ULTIBRO BREEZHALER est un traitement à long terme qu'on utilise une fois par jour pour soulager les difficultés respiratoires dues à une maladie des poumons appelée *maladie pulmonaire obstructive chronique* (MPOC). Il est aussi utilisé pour réduire la probabilité de « poussée active » chez les patients atteints de MPOC qui ont déjà subi de tels événements.

Une poussée active de MPOC est une aggravation de votre état. Vous avez une poussée active si vous présentez deux des symptômes suivants pendant plus de deux jours :

- Augmentation inhabituelle de la gravité de l'essoufflement; toux, respiration sifflante ou fatigue;
- Couleur, quantité ou épaisseur inhabituelles du mucus;
- Serrement à la poitrine ou symptômes de rhume.

ULTIBRO BREEZHALER n'est pas conçu pour soulager les symptômes soudains et intenses de MPOC.

Effet du médicament :

ULTIBRO BREEZHALER contient deux substances actives appelées *indacatérol* et *glycopyrronium* :

- l'indacatérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA); et
- le glycopyrronium est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA).

Ces deux substances actives font partie d'un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Elles exercent un effet relaxant sur les muscles qui entourent les voies respiratoires et aident à maintenir ces dernières ouvertes, ce qui facilite l'entrée de l'air dans les poumons et son expulsion de ceux-ci, et prévient l'essoufflement et la respiration sifflante.

ULTIBRO BREEZHALER ne guérit pas la MPOC, mais il aide à en maîtriser les symptômes. Par conséquent, il est essentiel que vous preniez ce médicament régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ULTIBRO BREEZHALER :

- si vous présentez une allergie grave au maléate d'indacatérol, au bromure de glycopyrronium, ou à n'importe quel autre ingrédient d'ULTIBRO BREEZHALER. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- pour soulager des symptômes soudains et intenses de MPOC, tels qu'un essoufflement ou une respiration sifflante d'apparition subite;
- pour le traitement de l'asthme;
- chez les enfants (il n'y a pas de MPOC chez l'enfant);
- si vous êtes allergique au lactose ou si vous souffrez d'une allergie grave aux protéines du lait;
- si vous avez moins de 18 ans.

Ingrédients médicinaux :

Maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium.

Ingrédients non médicinaux :

Carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, FD et C jaune n° 5 (tartrazine), hypromellose, lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait) et stéarate de magnésium.

Forme posologique :

Gélules de couleur jaune et transparentes pour **inhalation** orale. Chaque gélule renferme 110 mcg d'indacatérol et 50 mcg de glycopyrronium.

Chaque emballage contient un inhalateur et des gélules (dans des plaquettes alvéolées) contenant le médicament sous forme de poudre pour inhalation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé uniquement pour traiter la MPOC.

ULTIBRO BREEZHALER ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'asthme.

Nous tenons à ce que vous sachiez que chez les patients qui souffrent d'asthme, l'emploi de bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peut augmenter le risque de mortalité due à des troubles asthmatiques. Lors d'une vaste étude sur l'asthme, un plus grand nombre de patients ayant utilisé un BALA (le salmétérol) ont succombé à des troubles asthmatiques, comparativement aux patients n'ayant pas pris de BALA. Cette observation faite avec le salmétérol est considérée comme un effet de classe des BALA, dont fait partie le maléate d'indacatérol, l'un des ingrédients actifs contenus dans ULTIBRO BREEZHALER.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ULTIBRO BREEZHALER si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous êtes asthmatique (dans ce cas, vous ne devez pas utiliser ULTIBRO BREEZHALER);
- vous avez un trouble cardiaque, comme des battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou une anomalie électrique appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- vous faites de la haute pression (hypertension);
- vous avez des crises d'épilepsie ou des convulsions;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde ou une maladie de la glande thyroïde;
- vous êtes diabétique;
- vous prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire;
- vous prenez des médicaments, notamment des gouttes oculaires, y compris des produits que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- vous avez des problèmes touchant les reins;
- vous avez de graves problèmes de foie;
- vous présentez des problèmes aux yeux tels que le glaucome ou la douleur oculaire, votre vision est trouble, ou vous voyez un halo autour des sources de lumière ou des images colorées;
- le volume de votre prostate a augmenté, vous avez de la difficulté à uriner ou vous éprouvez une douleur en urinant;
- vous souffrez d'une allergie grave aux protéines du lait; en cas de doute, renseignez-vous auprès de votre médecin;
- vous avez eu une réaction allergique à l'atropine ou à l'un de ses dérivés, comme l'ipratropium ou le tiotropium;
- vous avez des allergies alimentaires ou vous êtes allergique à certains médicaments.

Les gélules doivent être prises par inhalation seulement.

ELLES NE DOIVENT PAS ÊTRE AVALÉES.

ULTIBRO BREEZHALER ne doit pas être utilisé plus d'une fois par jour. Ne dépassez pas la dose prescrite.

Ce médicament vous a été prescrit personnellement et vous ne devez laisser personne d'autre s'en servir.

Évitez le contact entre la poudre contenue dans la gélule et vos yeux. Cela pourrait provoquer de la douleur et/ou un inconfort aux yeux, un embrouillement passager de la vision et/ou une coloration des images en association avec une rougeur des yeux. Ces manifestations pourraient être des signes de glaucome aigu à angle fermé. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.

Prenez soin de dire aux médecins, infirmières, dentistes ou pharmaciens que vous consultez que vous prenez ce médicament.

Conduite automobile et utilisation de machines :

La survenue d'étourdissements ou d'un embrouillement de la vision peut nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire

fonctionner une machine.

Au cours du traitement par ULTIBRO BREEZHALER, informez votre médecin sans tarder si vous éprouvez un des symptômes suivants :

- **cessez de prendre ULTIBRO BREEZHALER et communiquez immédiatement avec votre médecin** si vous présentez un serrement de la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'inhalation du produit (signes de bronchospasme paradoxal);
- **cessez de prendre ULTIBRO BREEZHALER et communiquez immédiatement avec votre médecin** si vous éprouvez de la difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, de l'urticaire ou des démangeaisons, ou une éruption cutanée (signes évoquant une réaction d'hypersensibilité). Dans ce cas, ne réutilisez pas ULTIBRO BREEZHALER avant d'avoir consulté votre médecin;
- si vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent durant le traitement;
- **cessez de prendre ULTIBRO BREEZHALER et communiquez immédiatement avec votre médecin** si vous éprouvez de la douleur ou un inconfort aux yeux, un embrouillement passager de la vision, un halo visuel ou une coloration des images en association avec une rougeur des yeux. Ces manifestations pourraient être des signes de crise aiguë de glaucome à angle fermé.

ULTIBRO BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Ayez toujours à portée de main votre bronchodilatateur à courte durée d'action pour soulager vos symptômes aigus. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur à courte durée d'action pour inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

Obtenez un traitement médical d'urgence si :

- vos difficultés respiratoires s'aggravent rapidement;
- votre bronchodilatateur à courte durée d'action ne parvient pas à soulager vos difficultés respiratoires.

Demandez l'avis de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien avant de prendre un autre médicament, quel qu'il soit.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, achetés avec ou sans ordonnance, des gouttes oculaires, des vitamines ou des suppléments à base de plantes médicinales.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ULTIBRO BREEZHALER:

- médicaments utilisés dans le traitement de la dépression ou de l'humeur triste (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase);

- autres médicaments (ou associations médicamenteuses) qui contiennent un bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA), p. ex., le formotérol, le salmétérol, l'indacatérol, le vilantérol, l'olodatérol;
- autres médicaments qui contiennent un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (AMLA) (p. ex., l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium, l'umécliclidinium);
- demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de vos autres médicaments contient un BALA ou de l'ipratropium ou un AMLA;
- médicaments ayant pour effet de diminuer le taux de potassium dans le sang. Cela comprend les diurétiques, qu'on utilise pour traiter la haute pression, ou hypertension (p. ex., l'hydrochlorothiazide), d'autres bronchodilatateurs tels que les méthylxanthines, qui sont utilisés pour le traitement des problèmes respiratoires (p. ex., la théophylline), et les stéroïdes (p. ex., la prednisolone);
- bêtabloquants, utilisés dans le traitement de la haute pression, ou hypertension, et d'autres problèmes cardiaques (p. ex., le propranolol) ou dans le traitement du glaucome (p. ex., le timolol);
- kétoconazole (médicament destiné au traitement des infections fongiques);
- ritonavir (médicament contre l'infection par le VIH);
- érythromycine (médicament destiné au traitement des infections bactériennes);
- vérapamil (médicament utilisé pour le traitement de la haute pression, ou hypertension, des douleurs aiguës à la poitrine et des battements cardiaques irréguliers).

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours ULTIBRO BREEZHALER exactement comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien. Ne dépassez pas la dose recommandée prescrite par votre médecin.

Vous pouvez inhaler ULTIBRO BREEZHALER avant ou après avoir consommé des aliments ou des boissons.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Inhalez par la bouche le contenu d'une gélule par jour, à la même heure chaque jour. En prenant ULTIBRO BREEZHALER à la même heure chaque jour, vous contribuez à réduire vos symptômes durant toute la journée et toute la nuit, et risquez moins d'oublier de vous en servir.

Une seule inhalation par jour vous aide à mieux respirer, car l'effet d'ULTIBRO BREEZHALER dure 24 heures.

Prenez ULTIBRO BREEZHALER même si vous n'avez pas de difficulté à respirer ni ne présentez de symptômes de MPOC.

Pendant combien de temps faut-il prendre ULTIBRO BREEZHALER?

Continuez de prendre ULTIBRO BREEZHALER aussi longtemps que vous l'indique votre médecin.

La MPOC étant une maladie de longue durée, vous devez prendre ULTIBRO BREEZHALER tous les jours et non l'utiliser seulement lorsque vous éprouvez des difficultés respiratoires ou d'autres symptômes de MPOC.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par ULTIBRO BREEZHALER, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chaque emballage ULTIBRO BREEZHALER contient :

- un ou plusieurs inhalateurs ULTIBRO BREEZHALER, constitués d'un capuchon et d'une base;
- une ou plusieurs plaquettes alvéolées renfermant les gélules ULTIBRO BREEZHALER à utiliser avec l'inhalateur.



N'utilisez que l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER fourni dans l'emballage pour inhaler la poudre contenue dans la gélule.

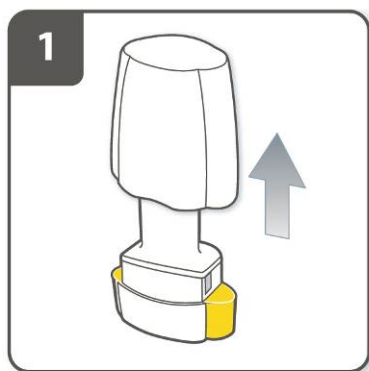
Vous ne devez pas utiliser les gélules ULTIBRO BREEZHALER avec un autre dispositif d'inhalation, ni vous servir de l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER pour administrer un autre type de médicament en gélules.

Les gélules doivent toujours être conservées dans leur plaquette et n'en être retirées qu'immédiatement avant leur utilisation.

Lorsque vous commencez un nouvel emballage d'ULTIBRO BREEZHALER utilisez le nouvel inhalateur fourni avec ce dernier. Jetez l'inhalateur après 30 jours. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments et des inhalateurs devenus inutiles.

N'avez pas les gélules ULTIBRO BREEZHALER. La poudre qui se trouve à l'intérieur des gélules est conçue pour être inhalée.

Comment utiliser l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER :

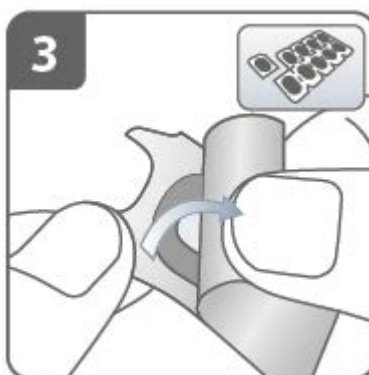


Retirez le capuchon.



Ouvrez l'inhalateur :

Tenez fermement la base de l'inhalateur et faites basculer l'embout buccal pour ouvrir l'inhalateur.

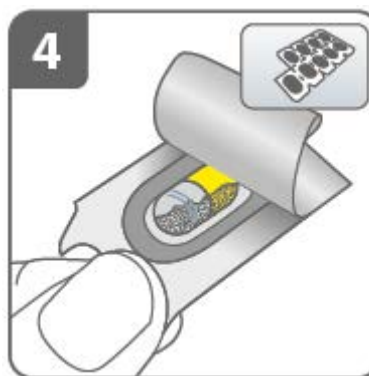


Préparez la gélule :

Détachez une gélule de la plaquette alvéolée en tirant le long des perforations.

Retirez la pellicule protectrice qui se trouve derrière la gélule que vous avez séparée afin d'exposer celle-ci.

Ne poussez pas sur la gélule pour la faire passer à travers le papier d'aluminium.

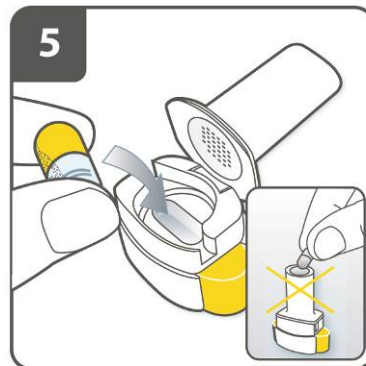


Retirez une gélule ULTIBRO BREEZHALER :

Les gélules doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.

Vos mains doivent être sèches. Retirez une gélule de la plaquette alvéolée.

N'avez pas la gélule ULTIBRO BREEZHALER.



Insérez la gélule :

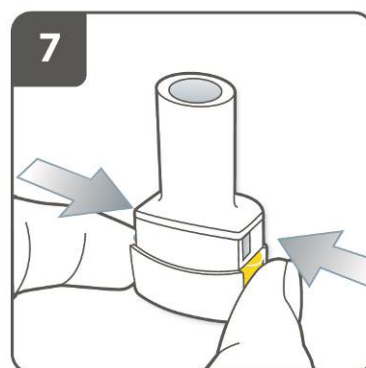
Déposez la gélule dans le compartiment prévu à cette fin.

Ne placez jamais de gélule directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.



Fermez l'inhalateur :

Refermez bien l'inhalateur. Vous devriez entendre un **déclic** vous indiquant qu'il est bien refermé.

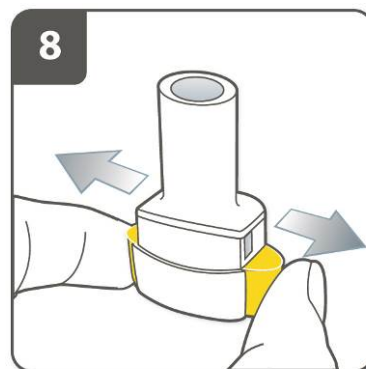


Percez la gélule :

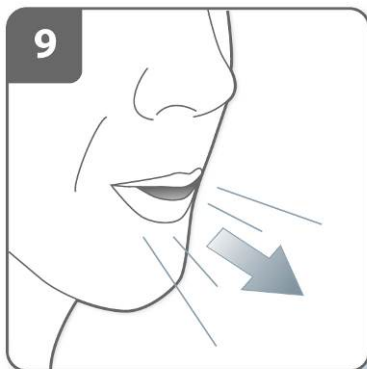
Tenez l'inhalateur de façon que l'embout buccal pointe vers le haut.

Appuyez fermement sur les deux boutons en même temps. Vous devriez entendre un **déclic** au moment où la gélule est percée.

N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons servant à percer la gélule.



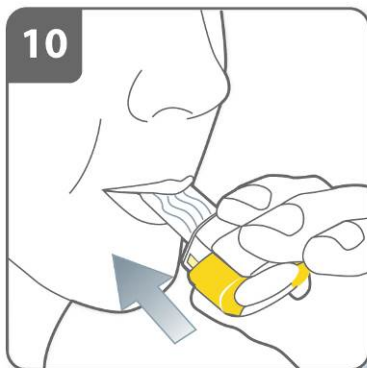
Relâchez complètement les boutons.



Expirez :

Avant de placer l'embout dans votre bouche, expirez profondément.

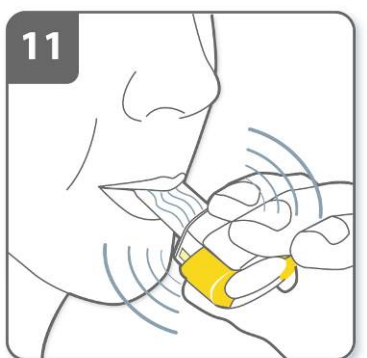
Ne soufflez jamais dans l'embout de l'inhalateur.



Inhalez le médicament :

Avant d'inhaler :

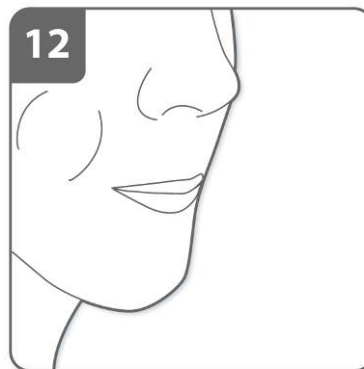
- Tenez l'inhalateur comme dans l'illustration, de façon que les boutons soient placés à gauche et à droite (et non en haut et en bas).
- Placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour.
- Inspirez rapidement, mais de façon régulière aussi profondément que possible. **N'appuyez pas sur les boutons servant à percer la gélule.**



À noter :

Vous devriez entendre un ronronnement au moment où vous inspirez parce que l'inhalation fait tourner la gélule dans son compartiment. Un goût sucré émanera du médicament entrant dans vos poumons.

Si vous n'entendez pas ce ronronnement, il se peut que la gélule soit coincée dans le compartiment à gélule. Si cela se produit, ouvrez l'inhalateur et dégagez soigneusement la gélule en tapotant la base du dispositif. **N'appuyez pas sur les boutons servant à percer la gélule pour la dégager.** Répétez, s'il y a lieu, les étapes 9 et 10.

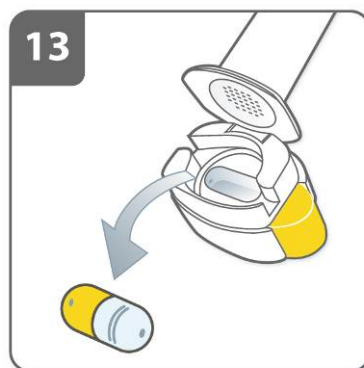


Retenez votre souffle :

Retenez votre souffle pendant au moins 5 à 10 secondes, ou aussi longtemps que vous pouvez le retenir sans éprouver d'inconfort, tout en retirant l'inhalateur de votre bouche, puis expirez.

Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule. S'il en reste, fermez l'inhalateur et répétez les étapes 9 à 12. La plupart des gens parviennent à vider la gélule en une ou deux inhalations.

Certaines personnes toussent parfois brièvement peu de temps après avoir inhalé le médicament. Si cela vous arrive, ne vous inquiétez pas : si la gélule est vide, c'est que vous avez bien reçu la dose complète du médicament.



Retirez la gélule :

Après avoir pris votre dose quotidienne d'ULTIBRO BREEZHALER, faites à nouveau basculer l'embout buccal, retirez la gélule vide en penchant l'inhalateur vers l'avant pour qu'elle sorte de son compartiment et jetez-la. Refermez l'inhalateur et remettez en place le capuchon.

Ne gardez pas de gélules ULTIBRO BREEZHALER dans l'inhalateur.

RAPPELEZ-VOUS :

- de ne pas avaler les gélules **ULTIBRO BREEZHALER;**
- de n'utiliser que l'inhalateur **ULTIBRO BREEZHALER** fourni dans l'emballage;
- de toujours laisser les gélules **ULTIBRO BREEZHALER** dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir;
- de ne jamais placer de gélules **ULTIBRO BREEZHALER** directement dans l'embout buccal de l'inhalateur;
- de n'appuyer qu'une seule fois sur les boutons servant à percer la gélule;
- de ne jamais souffler dans l'embout buccal de l'inhalateur **ULTIBRO BREEZHALER;**
- de toujours relâcher les boutons presseurs avant de procéder à l'inhalation;

- de ne jamais laver l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER avec de l'eau. Conservez-le au sec; voir la section ci-dessous *Comment nettoyer l'inhalateur*;
- de ne jamais démonter l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER;
- de toujours garder l'inhalateur et les gélules ULTIBRO BREEZHALER dans un endroit sec;
- d'éviter tout contact entre la poudre médicamenteuse et vos yeux.

Information supplémentaire

Il est possible que de très petits fragments de gélule ne soient pas bloqués par le filtre et se rendent jusque dans votre bouche. Si cela se produit, il se peut que vous sentiez les fragments sur votre langue. Le fait d'avaler ou n'inhaler ces fragments ne présente aucun danger. Les risques que la gélule se brise en fragments sont accrus si celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois à l'étape 7.

Comment nettoyer l'inhalateur

Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau. Afin d'enlever tout résidu de poudre, nettoyez l'embout buccal à l'intérieur et l'extérieur avec un linge propre, sec et sans charpie. Gardez l'inhalateur au sec.

Surdosage :

Si vous croyez avoir inhalé une trop grande quantité d'ULTIBRO BREEZHALER, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si par mégarde vous prenez une trop grande quantité d'ULTIBRO BREEZHALER, il se peut que vous soyez pris de tremblements, que vous ayez mal à la tête ou que vous sentiez votre cœur battre plus vite que d'habitude. Si vous éprouvez de tels symptômes, communiquez sur-le-champ avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible le jour même où vous constatez votre oubli, mais ne prenez jamais plus de 1 dose par jour. Par la suite, prenez la dose suivante au moment prévu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, ULTIBRO BREEZHALER peut causer des effets secondaires, mais ceux-ci ne surviennent pas forcément chez tous les patients.

Les effets secondaires associés à la prise d'ULTIBRO BREEZHALER sont les suivants :

- Sensation de pression ou douleur aux joues et au front (symptômes possibles de sinusite)
- Écoulement nasal ou nez bouché, éternuements
- Étourdissements
- Maux de tête
- Toux
- Mal de gorge ou douleur dans la bouche
- Mal d'estomac, indigestion
- Caries dentaires
- Douleur aux muscles, aux os ou aux articulations
- Douleur aux extrémités (p. ex., aux bras ou aux jambes)
- Fièvre
- Douleur à la poitrine
- Difficulté à s'endormir
- Picotements ou engourdissements
- Saignements de nez
- Sécheresse de la bouche
- Démangeaisons/éruption cutanée
- Spasmes musculaires
- Fatigue
- Nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale (symptômes possibles de gastro-entérite)
- Combinaison de mal de gorge et d'écoulement nasal (signes de rhinopharyngite)
- Battements de cœur accélérés
- Battements cardiaques irréguliers (palpitations)
- Enflure des mains, des chevilles et des pieds
- Douleurs ou sensibilité musculaires
- Congestion nasale, éternuements, toux, maux de tête s'accompagnant ou non de fièvre (signes d'infection des voies respiratoires supérieures)
- Troubles de la voix – voix rauque, faible, essoufflée ou fatiguée, s'accompagnant ou non d'une douleur ou d'un inconfort à la gorge

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, **informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

ULTIBRO BREEZHALER peut fausser les résultats des analyses sanguines (diminution du taux de potassium et élévation du taux de sucre dans le sang). Votre médecin déterminera quand devront se faire les prises de sang et il en interprétera les résultats.

Si vous remarquez tout autre effet secondaire non mentionné dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur écrasante à la poitrine accompagnée d'une transpiration accrue (signe d'un apport insuffisant de sang et d'oxygène au cœur). Ce pourrait être un problème de cœur grave			✓
	Battements cardiaques irréguliers	✓		
	Symptômes de bronchospasme paradoxal : aggravation soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante juste après la prise d'ULTIBRO BREEZHALER			✓
	Glaucome : élévation de la pression dans les yeux ou aggravation de ce symptôme, douleur ou gêne oculaire, vision trouble temporaire, perception de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			✓
Fréquent	Réaction allergique grave : difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage, éruption cutanée, démangeaisons et urticaire			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Taux élevé de sucre dans le sang : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, augmentation de l'appétit accompagnée d'une perte de poids, fatigue		✓	
	Rétention urinaire : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou écoulement goutte à goutte de l'urine		✓	
	Infection urinaire : besoin fréquent d'uriner et douleur en urinant		✓	
Inconnu	Diminution du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse et spasmes musculaires et malaise		✓	
	Œdème angioneurotique : Enflure, notamment de la langue, des lèvres, du visage et de la gorge		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par ULTIBRO BREEZHALER, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour qu'il puisse prendre les mesures appropriées.

BREEZHALER est une marque déposée.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.

Conservez ULTIBRO BREEZHALER à la température ambiante, entre 15 et 25 °C.

Laissez les capsules dans leur emballage d'origine et gardez-les dans un endroit sec pour les protéger de la chaleur et de l'humidité, et ne les en retirez qu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.

Veillez conserver ce produit hors de la vue et de la portée des enfants.

L'inhalateur doit toujours être jeté après 30 jours.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré. Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- **Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou**
- **Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.novartis.ca

ou en communiquant avec le commanditaire,
Novartis Pharma Canada inc., au : 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par :
Novartis Pharma Canada inc.
385 Boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9

Dernière révision : 12 janvier 2018

ULTIBRO est une marque déposée.