MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrSEEBRIMD BREEZHALERMD

Glycopyrronium en poudre pour inhalation

Gélules de poudre pour inhalation, 50 mcg de glycopyrronium sous forme de bromure de glycopyrronium par gélule, inhalation orale

Bronchodilatateur pour inhalation

(antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA])

Les gélules SEEBRIMD BREEZHALERMD ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur SEEBRIMD BREEZHALERMD fourni

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation initiale :
16 octobre 2012

Date de révision :
28 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264064

Version Novartis :
28 mars 2023

SEEBRI est une marque déposée.
BREEZHALER est une marque déposée.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune modification importante n'a été apportée à la monographie au cours des 24 derniers mois.	

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques..... 4

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 5

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 7

7.1 Populations particulières..... 9

7.1.1 Femmes enceintes 9

7.1.2 Allaitement..... 9

7.1.3 Enfants 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 10

8.1 Aperçu des effets indésirables 10

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 10

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 12

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché..... 12

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 12

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 12
9.4 Interactions médicament-médicament 13
9.5 Interactions médicament-aliment 14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 14
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 14
10 PHARMACOLOGIE Clinique 14
10.1 Mode d'action 14
10.2 Pharmacodynamie 15
10.3 Pharmacocinétique 16
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 18
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 19
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 20
14 ESSAIS CLINIQUES 20
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 20
14.2 Résultats de l'étude 21
15 MICROBIOLOGIE 28
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 30
Mode d'emploi de l'INHALATEUR SEEBRI BREEZHALER 32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SEEBRI[MD]BREEZHALER[MD] (bromure de glycopyrronium) est indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

SEEBRI BREEZHALER n'est pas indiqué pour le soulagement des symptômes soudains et intenses de MPOC.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : SEEBRI BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

SEEBRI BREEZHALER (bromure de glycopyrronium) est contre-indiqué en présence :

- d'une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients qui entrent dans la composition du produit, consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- d'une grave hypersensibilité aux protéines du lait.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

- Les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale peuvent utiliser SEEBRI BREEZHALER à la dose recommandée. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments excrétés par voie rénale, il faut exercer une étroite surveillance du traitement par SEEBRI BREEZHALER chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de néphropathie terminale.

- Comme on ne possède aucune expérience sur l'emploi de SEEBRI BREEZHALER chez les nourrissons et les enfants, on ne doit pas l'utiliser chez les patients faisant partie de ce groupe d'âge.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de SEEBRI BREEZHALER est l'inhalation par voie orale, 1 fois/jour, du contenu d'une gélule à 50 mcg au moyen de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER. Dans le cadre des essais cliniques, l'administration avait lieu le matin.

On ne doit pas avaler les gélules SEEBRI BREEZHALER.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

SEEBRI 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, SEEBRI BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques qui peuvent lui être associés (voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique

On n'a pas réalisé d'études portant spécifiquement sur des patients atteints d'insuffisance hépatique. SEEBRI BREEZHALER étant éliminé principalement par excrétion rénale, on ne s'attend pas à ce que l'exposition augmente dans une mesure importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

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

Enfants

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

4.4 Administration

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

Les gélules SEEBRI BREEZHALER doivent être prises par inhalation orale seulement et en n'utilisant que l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER. Les gélules SEEBRI BREEZHALER ne doivent pas être avalées (voir aussi 5 SURDOSAGE).

Les gélules SEEBRI 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.

On doit enseigner aux patients à qui l'on prescrit SEEBRI BREEZHALER à se servir correctement de l'inhalateur. Il faut demander aux patients dont la respiration ne s'améliore pas s'ils avalent le médicament au lieu de l'inhaler.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

L'administration de fortes doses de glycopyrronium peut entraîner des signes et des symptômes d'effets anticholinergiques excessifs contre lesquels un traitement symptomatique est indiqué. Au nombre de ces effets, mentionnons une élévation de la pression intraoculaire provoquant douleur, troubles visuels ou rougeur oculaire, une constipation opiniâtre ou des troubles mictionnels.

Chez des patients atteints de MPOC, l'administration répétée par inhalation orale de SEEBRI BREEZHALER à des doses totales de 100 et de 200 mcg, 1 fois par jour, pendant 28 jours a été bien tolérée.

L'intoxication aiguë par ingestion orale accidentelle de gélules SEEBRI BREEZHALER est peu probable étant donné la faible biodisponibilité orale du médicament (environ 5 %).

Le pic plasmatique et l'exposition générale totale observés après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 120 mcg de glycopyrronium à des volontaires sains étaient, respectivement, 50 fois et 6 fois plus élevés que le pic plasmatique et l'exposition générale totale obtenus à l'état d'équilibre avec la dose recommandée (50 mcg par inhalation, 1 fois par jour) de SEEBRI BREEZHALER chez les patients atteints de MPOC. Cette dose a été bien tolérée.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Gélules de poudre pour inhalation contenant 50 mcg de glycopyrronium sous forme de bromure de glycopyrronium	Carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110]), hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Contenu de SEEBRI BREEZHALER à 50 mcg : Gélule transparente et de couleur orange renfermant du glycopyrronium (bromure de glycopyrronium) sous plaquette alvéolée en aluminium, portant le code de produit « GPL50 » imprimé en noir au-dessus d'une barre noire et le logo de Novartis imprimé sous une barre noire.

Une gélule contient 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium. La dose libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER) équivaut à 44 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 : carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110]) et hypromellose.

Les types d'emballages suivants sont offerts :

- Boîte de 30 gélules SEEBRI BREEZHALER (3 plaquettes alvéolées) et un inhalateur SEEBRI BREEZHALER.
- Boîte de 2 gélules SEEBRI BREEZHALER (1 plaquette alvéolée) et un inhalateur SEEBRI BREEZHALER.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Non indiqué pour le traitement d'épisodes aigus

SEEBRI BREEZHALER est un traitement d'entretien uniquotidien à long terme, et il n'est pas indiqué en traitement d'un épisode aigu de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours).

Lorsqu'il entreprend un traitement par SEEBRI 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 de symptômes respiratoires aigus.

Le professionnel de la santé qui prescrit SEEBRI BREEZHALER devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action (c.-à-d. un bêta$_2$-agoniste à courte durée d'action) pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne de SEEBRI BREEZHALER.

Détérioration de la MPOC

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

La MPOC peut se détériorer de façon marquée et rapide, en l'espace de quelques heures, ou sur une période de plusieurs jours ou plus. Si SEEBRI BREEZHALER ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, ou encore si le bêta$_2$-agoniste à courte durée d'action en inhalation perd de son efficacité ou doit être utilisé plus souvent que d'habitude, on peut soupçonner une détérioration de la MPOC. En pareil cas, il faut procéder sans délai à la réévaluation du patient et du schéma thérapeutique de la MPOC; à noter qu'il ne convient pas d'augmenter la dose quotidienne de SEEBRI BREEZHALER au-delà de la dose maximale recommandée.

Emploi excessif

SEEBRI BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques. Il ne doit pas être utilisé plus de 1 fois par jour, ni à plus forte dose. SEEBRI BREEZHALER ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, car une telle association n'a pas été étudiée et risque d'entraîner une surdose.

Effets anticholinergiques

SEEBRI 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

SEEBRI 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. Les gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire

SEEBRI 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.

Système cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, notamment des arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques. Les patients qui étaient atteints de cardiopathie ischémique instable ou d'insuffisance ventriculaire gauche, qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, d'arythmie (excluant la fibrillation auriculaire chronique stable) ou du syndrome du QT long, ou qui affichaient un allongement de l'intervalle QTc au moment de la sélection ont été exclus des essais cliniques. L'expérience acquise auprès de ces populations est donc limitée.

SEEBRI BREEZHALER doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Dans certains cas, il pourrait être nécessaire de cesser le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun essai n'a examiné les effets de SEEBRI 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. Il faut donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine potentiellement dangereuse.

Immunitaire

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité immédiate après l'administration de SEEBRI BREEZHALER. Advenant un signe de réaction allergique, notamment en cas d'œdème angioneurotique (difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage), d'urticaire ou d'éruption cutanée, il faut cesser l'utilisation de SEEBRI BREEZHALER sur-le-champ et instaurer un traitement de rechange.

Ophtalmologique

Aggravation du glaucome à angle fermé *(voir* ***Effets anticholinergiques****).*

Rénal

Patients atteints d'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 m^2), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, SEEBRI BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques pouvant y être associés (voir 10 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, SEEBRI 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 SEEBRI BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement.

7.1 Populations particulières

Femmes aptes à procréer : Il n'existe pas de recommandations particulières pour les femmes aptes à procréer.

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de SEEBRI BREEZHALER chez la femme enceinte SEEBRI BREEZHALER ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le glycopyrronium passe dans le lait maternel. Toutefois, on a décelé la présence de glycopyrronium (y compris de ses métabolites) dans le lait des rates (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). L'emploi de SEEBRI BREEZHALER chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

On ne doit pas utiliser SEEBRI BREEZHALER chez des patients de moins de 18 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité de SEEBRI BREEZHALER administré à la dose recommandée de 50 mcg, 1 fois par jour, chez 1353 patients atteints de MPOC. De ce nombre, 842 ont été traités pendant au moins 26 semaines (6 mois), et 351, pendant au moins 52 semaines (12 mois). Les patients atteints de maladie cardiaque instable, de syndrome du QT long ou d'allongement du segment QT, de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate symptomatique ou d'obstruction du col de la vessie ont été exclus des études.

On s'attend que les réactions indésirables à SEEBRI BREEZHALER soient semblables à celles qu'on observe avec d'autres antagonistes muscariniques, à savoir, entre autres : effets cardiovasculaires (arythmie auriculaire et tachycardie), troubles oculaires (p. ex., vision trouble), rétention urinaire, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale, toux et réactions d'hypersensibilité immédiate. Les effets indésirables du médicament ayant trait à sa tolérabilité locale comprenaient l'irritation de la gorge, la rhinopharyngite, la rhinite et la sinusite.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables de SEEBRI BREEZHALER signalés au cours des 6 premiers mois de deux essais pivots de phase III d'une durée de 6 mois et de 12 mois, dont on a regroupé les données, sont répertoriés suivant les systèmes ou organes du MedDRA (Tableau 2). Au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente.

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1,0 % des sujets d'après les données regroupées provenant d'une analyse de l'innocuité dans la MPOC

Base de données sur l'innocuité dans la MPOC (essai de 6 mois)		
Effets indésirables	**Bromure de glycopyrronium à 50 mcg, 1 f.p.j. n = 1075[1] N (%)[2]**	**Placebo n = 535[1] N (%)[2]**
Affections gastro-intestinales		
- Sécheresse buccale	26 (2,4)	6 (1,1)
- Gastroentérite	15 (1,4)	5 (0,9)
Troubles psychiatriques		
- Insomnie	11 (1,0)	4 (0,8)

Base de données sur l'innocuité dans la MPOC (essai de 12 mois)		
	n = 525 N (%)	**n = 268 N (%)**
Infections et infestations		
- Rhinopharyngite	47 (9,0)	15 (5,6)
- Rhinite	9 (1,7)	2 (0,7)
Affections gastro-intestinales		
- Sécheresse buccale	16 (3,0)	5 (1,9)
- Gastroentérite	14 (2,7)	1 (0,4)
- Dyspepsie	7 (1,3)	1 (0,4)
- Vomissements	7 (1,3)	2 (0,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
- Douleur musculosquelettique	13 (2,4)	2 (0,7)
- Cervicalgie	7 (1,3)	2 (0,7)
- Douleurs aux membres	6 (1,1)	2 (0,7)
Affections cardiaques		
- Fibrillation auriculaire	7 (1,3)	2 (0,7)
Affections rénales et des voies urinaires		
- Dysurie	6 (1,1)	0
Affections métaboliques et nutritionnelles		
- Hyperglycémie	6 (1,1)	2 (0,7)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
- Congestion des sinus	6 (1,1)	2 (0,7)

[1] n = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse

[2] N = nombre de patients ayant manifesté un effet indésirable

L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent a été la sécheresse buccale. On soupçonne que la majorité des cas de sécheresse buccale étaient liés au médicament et d'intensité légère; aucun cas grave n'a été signalé. Les éruptions cutanées étaient peu fréquentes et généralement légères.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients au cours des essais cliniques :

Affections cardiaques : palpitations
Affections gastro-intestinales : caries dentaires
Affections générales et anomalies au site d'administration : fatigue, asthénie
Infections et infestations : cystite
Affections métaboliques et nutritionnelles : diabète
Affections du système nerveux : hypoesthésie
Affections rénales et des voies urinaires : rétention urinaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux productive, irritation de la gorge, épistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

Populations particulières

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fréquence des infections des voies urinaires et des céphalées était plus élevée chez ceux qui recevaient SEEBRI BREEZHALER que chez les sujets sous placebo (3,0 % vs 1,5 % et 2,3 % vs 0 %, respectivement).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation de SEEBRI BREEZHALER. Comme ces manifestations sont rapportées volontairement par des patients appartenant à une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles immunitaires : hypersensibilité, œdème angioneurotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme paradoxal, dysphonie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Bien qu'aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'ait été réalisée, au cours d'essais cliniques, SEEBRI BREEZHALER a été utilisé en concomitance avec d'autres médicaments d'usage courant dans la MPOC, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des

méthylxanthines 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 SEEBRI BREEZHALER.

In vitro, le glycopyrronium s'est révélé être un substrat de la protéine MATE1 (pour *multidrug and toxin extrusion*), présente dans les cellules tubulaires rénales. Par conséquent, les inhibiteurs de MATE1 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de glycopyrronium, et le glycopyrronium peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de MATE1. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses existant avec SEEBRI BREEZHALER n'a été menée. Par ailleurs, il a été démontré dans le cadre d'autres études in vitro que SEEBRI BREEZHALER est peu susceptible d'inhiber ou d'induire la biotransformation d'autres médicaments. Dans le cadre d'études d'inhibition in vitro, on a constaté que le glycopyrronium n'a pas la capacité d'inhiber dans une mesure pertinente l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, ni celle des transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR. Les études d'induction enzymatique in vitro n'ont mis en évidence aucune induction pertinente sur le plan clinique des isoenzymes du cytochrome P450 testés ni de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2 par le glycopyrronium. La biotransformation à laquelle prennent part de multiples enzymes joue un rôle secondaire dans l'élimination du glycopyrronium (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction de la biotransformation du glycopyrronium modifie dans une mesure pertinente l'exposition générale au médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

Anticholinergiques

Il existe un potentiel d'interaction additive avec les anticholinergiques administrés en concomitance. Par conséquent, l'administration concomitante de SEEBRI BREEZHALER et d'autres médicaments qui contiennent un anticholinergique est à proscrire, car une hausse des effets indésirables anticholinergiques peut en résulter.

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires en santé, 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 SEEBRI BREEZHALER et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire
cimétidine	EC	Augmentation de 22 % de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium, et diminution de 23 % de la clairance rénale	D'après l'ampleur de ces changements, on ne prévoit pas d'interaction médicamenteuse d'importance clinique entre SEEBRI BREEZHALER et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques chez les patients ayant une fonction rénale normale.
Légende : EC = essai clinique.			

9.5 Interactions médicament-aliment

La survenue d'interactions entre SEEBRI BREEZHALER et les aliments n'a pas été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La survenue d'interactions entre SEEBRI BREEZHALER et les produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets d'SEEBRI BREEZHALER sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SEEBRI BREEZHALER 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 aériennes, et le tonus cholinergique est la composante réversible clé de l'obstruction du débit aérien dans la MPOC. SEEBRI BREEZHALER agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice qu'exerce l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies aériennes, ce qui a pour effet de dilater celles-ci.

Parmi les cinq sous-types connus de récepteurs muscariniques (de M1 à M5), seuls les sous-types M1 à M3 possèdent une fonction physiologique définie dans le poumon humain. Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques doté d'une forte affinité pour ces trois sous-types de récepteurs. Lors d'études de liaison compétitive, il a démontré une sélectivité de 4 à 5 fois plus grande pour les récepteurs M1 et M3 humains que pour le récepteur M2 humain. Le glycopyrronium possède un début d'action rapide, comme en témoignent les paramètres cinétiques d'association et de dissociation avec les récepteurs et le début d'action après l'inhalation observés au cours des essais cliniques.

La longue durée d'action peut être en partie attribuée au maintien de concentrations soutenues de médicament dans les poumons, démontré par la longue demi-vie d'élimination terminale du

glycopyrronium pris par inhalation au moyen de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER en comparaison de la demi-vie de cet agent administré par voie intraveineuse (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Élimination). Les données pharmacocinétiques sur les poumons recueillies chez des rats ayant reçu du bromure de glycopyrronium par inhalation fournissent d'autres preuves à cet effet.

10.2 Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

SEEBRI BREEZHALER a augmenté le VEMS minimal (moyenne de 23 h 15 min et de 23 h 45 min après l'administration) comparativement au placebo à la 12e semaine au cours des études pivots de 6 mois et de 12 mois (augmentations de 0,108 L et de 0,097 L, respectivement). Cet effet s'est maintenu tout au long de la période d'étude. Dans les deux études, on a procédé à des évaluations spirométriques en série au cours de la période de 24 heures ayant suivi l'administration, et on a constaté que SEEBRI BREEZHALER avait significativement augmenté le VEMS sur 24 heures comparativement au placebo.

Lors des études pivots, on a observé un début d'action rapide au cours des 5 minutes ayant suivi l'inhalation de SEEBRI BREEZHALER, le VEMS ayant augmenté de 0,091 L à 0,094 L par rapport à sa valeur initiale.

Il a été démontré dans le cadre d'études in vitro que 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. Il possède un début d'action rapide, comme en témoignent les paramètres cinétiques d'association et de dissociation avec les récepteurs et le début d'action après l'inhalation observés au cours des essais cliniques.

La réponse contractile de la trachée de rat isolée en réaction à un agoniste muscarinique a été évaluée après le traitement par le bromure de glycopyrronium. Ce dernier a inhibé la contraction en 15 minutes ou moins, ce qui témoigne d'un début d'action rapide. Dans un modèle in vivo de bronchoconstriction induite par un agoniste muscarinique chez le macaque rhésus, l'apport direct de bromure de glycopyrronium aux poumons a entraîné, avec un début d'action rapide (≤ 15 minutes), une inhibition de la bronchoconstriction induite par la méthacholine dépendante de la dose et du temps. On a évalué la durée d'action du bromure de glycopyrronium à l'aide d'un modèle in vivo de bronchoconstriction chez le rat de Norvège. La bronchoconstriction induite par un agoniste muscarinique a été réduite de façon marquée par l'instillation intratrachéale de bromure de glycopyrronium, et cet effet s'est maintenu pendant 24 heures après l'instillation.

Effets pharmacodynamiques secondaires

On a étudié chez des sujets jeunes et en santé l'effet sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc de 120 mcg de glycopyrronium administrés par voie intraveineuse. Des pics d'exposition (C_{max}) environ 50 fois plus élevés qu'après l'inhalation de SEEBRI BREEZHALER à 50 mcg à l'état d'équilibre ont été atteints et n'ont pas provoqué de tachycardie ni d'allongement de l'intervalle QT(c). On a observé une bradycardie légère (la différence moyenne sur 24 heures par rapport au placebo était une réduction de 2 battements par minute [bpm]), qui est un effet connu d'une faible exposition à des composés anticholinergiques chez les sujets jeunes et en santé. Lors d'une étude approfondie sur le segment QT menée chez 73 volontaires en santé, l'administration par inhalation d'une dose unique de 352 microgrammes de SEEBRI BREEZHALER (8 fois la dose thérapeutique) n'a pas prolongé l'intervalle QTc et a réduit légèrement la fréquence cardiaque (effet maximal : 5,9 bpm; effet moyen sur 24 heures :

2,8 bpm), par comparaison au placebo. On n'a relevé aucun changement de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle QT(c) après l'administration de 200 mcg de SEEBRI BREEZHALER à des patients atteints de MPOC.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SEEBRI[MD] BREEZHALER[MD] chez les patients atteints de MPOC

Moyenne (écart-type)	C_{max} [pg/mL]	T½ (h)	ASC_{0-24} [pg*h/mL]	Clairance rénale (Clr) [L/h]	Volume de distribution (Vss) [3] [L]
Dose unique	146 (109)	52,5 (12,7) [1]	n.d.	23,1 (7,46) [1]	82,7 (21,7) [1]
Doses multiples (état d'équilibre)	166 (97,3)	13,4 (8,02) [2] 20,8 (8,61) [2] 21,6 (3,24) [2]	464 (213)	17,6 (6,4)	n.d.
Notes : n.d.= non déterminé; [1] Détermination dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en santé; [2] Détermination dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de MPOC aux doses de 50, 100 et 200 mcg, respectivement [3] Volume de distribution à l'équilibre (Vss), déterminé dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en santé.					

Absorption

Après l'inhalation orale du produit au moyen de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER, le glycopyrronium a été rapidement absorbé et a atteint les concentrations plasmatiques maximales 5 minutes après l'inhalation.

On a estimé à environ 40 % la biodisponibilité absolue du glycopyrronium inhalé au moyen de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER. 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. La biodisponibilité absolue du glycopyrronium (400 mcg) administré par voie orale est estimée à environ 5 %.

Après l'inhalation uniquotidienne répétée chez des patients atteints de MPOC, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium a été obtenu en une semaine de traitement. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales et minimales de glycopyrronium à l'équilibre se sont établies à 166 pg/mL et à 8 pg/mL, respectivement, pour le schéma posologique de 50 mcg, 1 fois par jour. Aux doses uniquotidiennes de 100 et de 200 mcg, l'exposition à l'équilibre au glycopyrronium (ASC de l'intervalle posologique) a été entre 1,4 et 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose. Les données relatives à l'excrétion urinaire à l'équilibre par comparaison à la première dose laissent entendre que l'accumulation systémique ne dépend pas de la dose à l'éventail posologique de 25 à 200 mcg.

Distribution

Après l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) du glycopyrronium a été de 83 L, tandis que le volume de distribution pendant la phase terminale (Vz) s'est établi à 376 L. Le volume de distribution apparent pendant la phase terminale après l'inhalation (Vz/F) a été de 7310 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 % aux concentrations de 1 à 10 ng/mL. Ces concentrations étaient au moins 6 fois plus élevées que le pic plasmatique moyen à l'équilibre que l'on obtient avec le schéma posologique de 50 mcg, 1 fois par jour.

Biotransformation/métabolisme

Les études sur le métabolisme menées in vitro ont démontré pour le glycopyrronium des voies métaboliques similaires chez l'humain et chez l'animal. Aucun métabolite spécifique aux humains n'a été relevé. On a observé une hydroxylation résultant en une variété de métabolites monohydroxylés et bishydroxylés ainsi qu'une hydrolyse directe résultant en la formation d'un dérivé de l'acide carboxylique (M9).

L'expérimentation in vitro a démontré que de multiples isoenzymes CYP contribuent à la biotransformation oxydative du glycopyrronium. L'hydrolyse menant à la formation du M9 est susceptible d'être catalysée par les membres de la famille des cholinestérases.

Après l'inhalation, l'exposition générale au M9 était en moyenne de même ordre de grandeur que l'exposition à la molécule mère. Étant donné que les études in vitro n'ont pas démontré de métabolisme pulmonaire et que la présence du M9 dans la circulation était peu importante (environ 4 % de la C_{max} et de l'ASC de la molécule mère) après l'administration intraveineuse, on présume que le M9 se forme à partir de la fraction avalée de la dose de glycopyrronium prise par inhalation orale par l'intermédiaire d'une hydrolyse présystémique et/ou d'un métabolisme de premier passage. Après l'inhalation comme après l'administration intraveineuse, seules des quantités minimes de M9 ont été récupérées dans l'urine (c.-à-d. ≤ 0,5 % de la dose). Des glycuroconjugués et/ou des conjugués sulfatés du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été récupérés dans l'urine humaine après l'inhalation répétée.

Élimination

Après l'administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium radiomarqué au [^{3}H] à des êtres humains, l'excrétion urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures représentait 85 % de la dose. Une autre partie de la dose, soit 5 %, a été récupérée dans la bile, le bilan de masse étant ainsi presque complet.

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 en santé 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 ont été récupérés dans l'urine sous la forme de molécule mère.

La concentration de glycopyrronium dans le plasma a diminué de manière multiphasique, et la demi-vie terminale moyenne de la substance chez des volontaires en santé a été beaucoup plus longue après l'inhalation (de 33 à 57 heures) qu'après l'administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination laisse croire à une absorption pulmonaire soutenue et/ou au transfert du glycopyrronium dans la circulation générale 24 heures après l'inhalation et au-delà.

Populations particulières et états pathologiques

Une analyse pharmacocinétique populationnelle des données recueillies chez des patients atteints de MPOC a permis de cerner le poids corporel et l'âge comme étant des facteurs contribuant à la variabilité interindividuelle de l'exposition générale. Chez les patients atteints de MPOC, l'exposition générale était plus élevée (41 %) en présence d'un poids corporel faible (de 40 à 50 kg) qu'en présence d'un poids corporel élevé (de 90 à 100 kg). Cela dit, SEEBRI BREEZHALER est sûr d'emploi à la dose de 50 mcg, 1 fois par jour, chez les patients de tout poids corporel.

Le sexe, l'état du tabagisme et le VEMS initial n'avaient pas d'effet apparent sur l'exposition générale.

- **Enfants :** SEEBRI BREEZHALER ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
- **Origine ethnique :** Une étude sensible à l'ethnicité réalisée chez des volontaires en santé japonais et de race blanche a démontré que l'exposition reflétée par le pic plasmatique était en moyenne 80 % plus élevée, et que l'exposition générale totale (ASC) et l'excrétion urinaire étaient de 38 à 46 % plus élevées, chez les volontaires japonais que chez les volontaires de race blanche. La clairance rénale (Clr) était semblable dans les deux populations. La différence apparente de l'exposition totale peut être le reflet de différences existant entre les deux populations au chapitre du captage systémique du glycopyrronium à partir des poumons. Cela dit, SEEBRI BREEZHALER est sûr d'emploi à la dose de 50 mcg, 1 fois par jour, dans les deux populations. Les données pharmacocinétiques dont on dispose pour d'autres ethnicités ou races sont insuffisantes.
- **Insuffisance hépatique :** On n'a pas réalisé d'études cliniques auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est principalement éliminé de la circulation générale par excrétion rénale (voir Pharmacocinétique). L'altération du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas augmenter l'exposition générale à cet agent dans une mesure pertinente sur le plan clinique.
- **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale a des répercussions sur l'exposition générale au glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition générale totale (ASC_{last}), qui était jusqu'à 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et jusqu'à 2,2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale, a été observée. Les patients atteints de MPOC qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé supérieur ou égal à 30 mL/min/1,73 m^2) peuvent utiliser SEEBRI BREEZHALER à la dose recommandée. On n'a pas acquis d'expérience à long terme chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver SEEBRI 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.

Tenir hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules SEEBRI BREEZHALER ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER. De même, l'inhalateur SEEBRI 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.
- Toujours utiliser le nouvel inhalateur SEEBRI BREEZHALER, remis lors de chaque renouvellement d'ordonnance, et jeter l'ancien.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

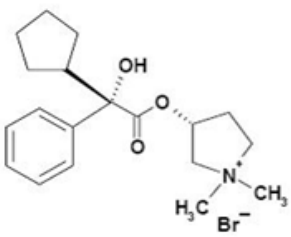
Substance pharmaceutique

Nom propre : Bromure de glycopyrronium

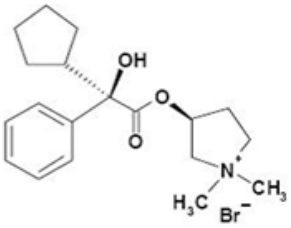
Nom chimique : Bromure de 3-(2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétoxy)-1,1-diméthylpyrrolidinium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{28}NO_3Br$
Forme saline sur excipient anhydre : 398,33

Formule de structure :



[2S, 3R]-stéréoisomère



[2R, 3S]-stéréoisomère

Propriétés physicochimiques :

La substance médicamenteuse bromure de glycopyrronium présente deux atomes de carbone asymétriques et consiste en un conglomérat racémique optiquement inactif de deux stéréoisomères (2S, 3R et 2R, 3S), appelés ci-après les stéréoisomères (S,R) et (R,S).

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.

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).

INHALATEUR SEEBRI BREEZHALER

L'inhalateur SEEBRI BREEZHALER est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des gélules SEEBRI BREEZHALER (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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le programme de développement clinique de phase III de SEEBRI BREEZHALER comportait deux essais clés (une étude comparative avec placebo de 6 mois et une étude comparative avec placebo et témoin actif de 12 mois). Pour ces deux essais, on a recruté 1888 patients qui avaient reçu un diagnostic clinique

de MPOC, étaient âgés de 40 ans ou plus, avaient des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, présentaient un VEMS après bronchodilatation de moins de 80 % et d'au moins 30 % de la valeur théorique ainsi qu'un rapport VEMS:CV après bronchodilatation de moins de 70 %.

Dans les essais A2303 et A2304, le VEMS rendait compte de l'efficacité. Le paramètre d'efficacité principal était le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament (soit la moyenne de deux évaluations du VEMS, la première réalisée 23 heures et 10 minutes et la deuxième, 23 heures et 45 minutes, après la dose antérieure) au terme de 12 semaines de traitement. Les autres paramètres d'efficacité étaient l'indice transitionnel de dyspnée (ITD), la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire SGRQ (*Questionnaire de l'hôpital St-George sur les problèmes respiratoires*), le temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC, l'utilisation du médicament de secours, les symptômes de la MPOC (consignés par le patient dans un journal électronique) et le VEMS, la CVF et la capacité inspiratoire évalués à divers moments au cours de la période traitement.

Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais cliniques dans la MPOC

Nº de l'essai	**Plan de l'essai et posologie**	**Voie d'administration et durée**	**Sujets‡ (n = nombre)**	**Âge moyen (min.-max.)**	**Sexe**
A2303	Essai à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour dans la MPOC et faisant appel au tiotropium à 18 mcg 1 fois/jour administré sans insu en tant que témoin actif	Inhalation de glycopyrronium 52 semaines	Total : n = 1060 Glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour : n = 525 Placebo : n = 268 Tiotropium à 18 mcg 1 fois/jour administré sans insu : n = 267	63,6 ans (41-87)	Hommes : 680 Femmes : 380
A2304	Essai à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	Glycopyrronium Inhalation 26 semaines	Total : n = 817 Glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour : n = 550 Placebo : n = 267	63,9 ans (40-91)	Hommes : 669 Femmes : 148

‡ Nombre de patients exposés au traitement ou au placebo

14.2 Résultats de l'étude

Fonction pulmonaire

L'inhalation de SEEBRI BREEZHALER à 50 mcg, 1 fois par jour, a apporté, en comparaison du placebo, une bronchodilatation plus importante sur le plan statistique, comme l'a démontré le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament au terme de 12 semaines de traitement (paramètre d'efficacité principal). La différence entre ce traitement et le placebo s'est établie à 0,108 L et à 0,097 L ($p < 0,001$) pour l'essai de 6 mois et celui de 12 mois, respectivement. Le VEMS minimal moyen obtenu avec SEEBRI BREEZHALER avait augmenté de 0,113 L à la 26e semaine de l'étude de 6 mois et de 0,108 L à la 52e semaine de l'étude 12 mois, comparativement au placebo.

Lors des deux essais, l'effet bronchodilatateur de SEEBRI BREEZHALER s'est manifesté rapidement au cours des 5 minutes ayant suivi l'inhalation. Dans le cadre de l'essai de 6 mois, le VEMS avait augmenté de 0,093 L comparativement au placebo après 5 minutes, l'augmentation atteignant 0,144 L 15 minutes après la prise de la première dose ($p < 0,001$ dans les deux cas). Dans le cadre de l'essai de 12 mois, le VEMS avait augmenté de 0,087 L comparativement au placebo après 5 minutes, l'augmentation atteignant 0,143 L 15 minutes après la prise de la première dose ($p < 0,001$).

Durant l'essai de 6 mois, on a procédé à des évaluations spirométriques en série le 1er jour (Figure 1), la 12e semaine (Figure 2) et la 26e semaine. Durant l'essai de 12 mois, on a procédé à des évaluations spirométriques en série le 1er jour (Figure 3), la 12e semaine (Figure 4) et la 52e semaine (Figure 5).

On a utilisé les données provenant des évaluations spirométriques en série pour calculer l'aire sous la courbe (ASC) du VEMS normalisée (en fonction du temps). Dans l'essai de 6 mois, l'ASC_{0-24} du VEMS s'est établie à 0,133 L et à 0,199 L avec SEEBRI BREEZHALER par comparaison au placebo à la 12e semaine et à la 26e semaine respectivement ($p < 0,001$). Dans l'essai de 12 mois, l'ASC_{0-24} du VEMS a été de 0,106 L ($p < 0,001$) avec SEEBRI BREEZHALER par comparaison au placebo aux 12e et 52e semaines.

Figure 1 **Étude pivot de 6 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après la première dose**

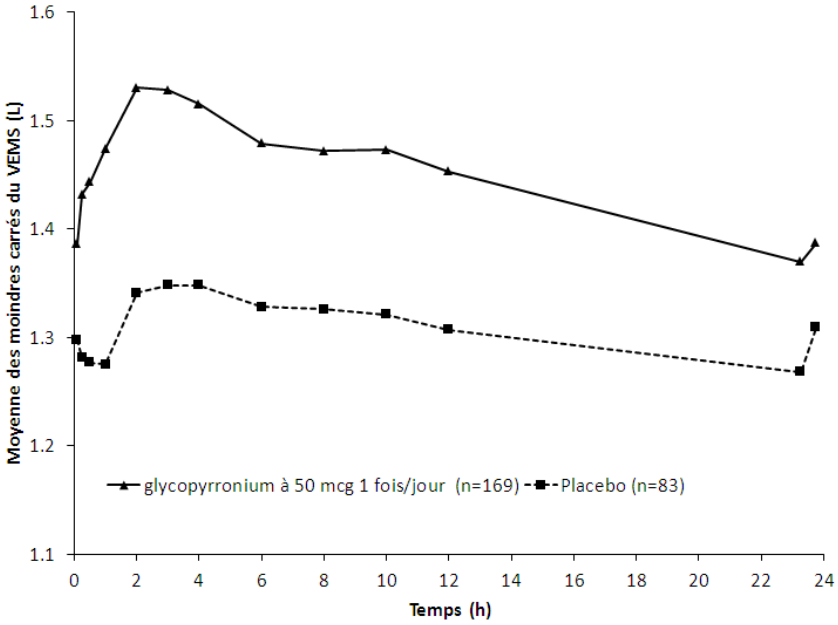


Figure 2 **Étude pivot de 6 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 12e semaine**

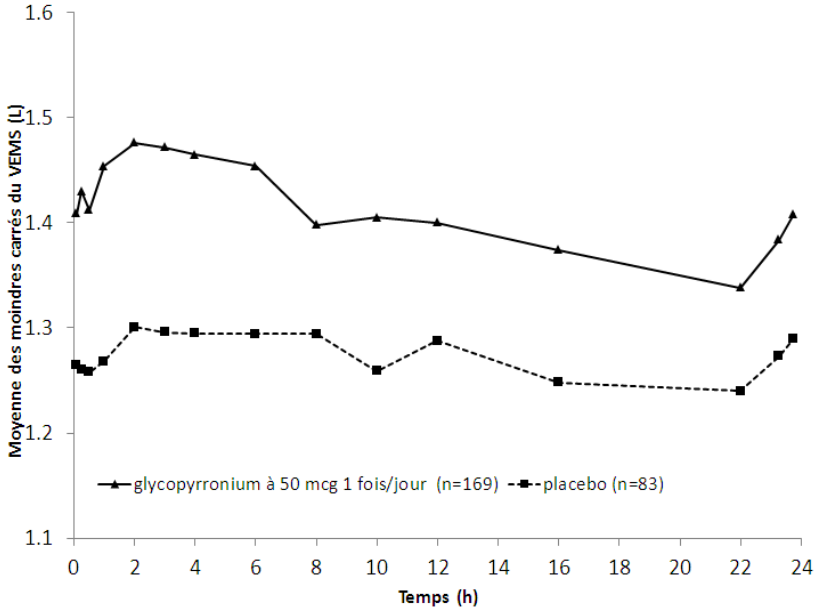


Figure 3 **Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après la première dose**

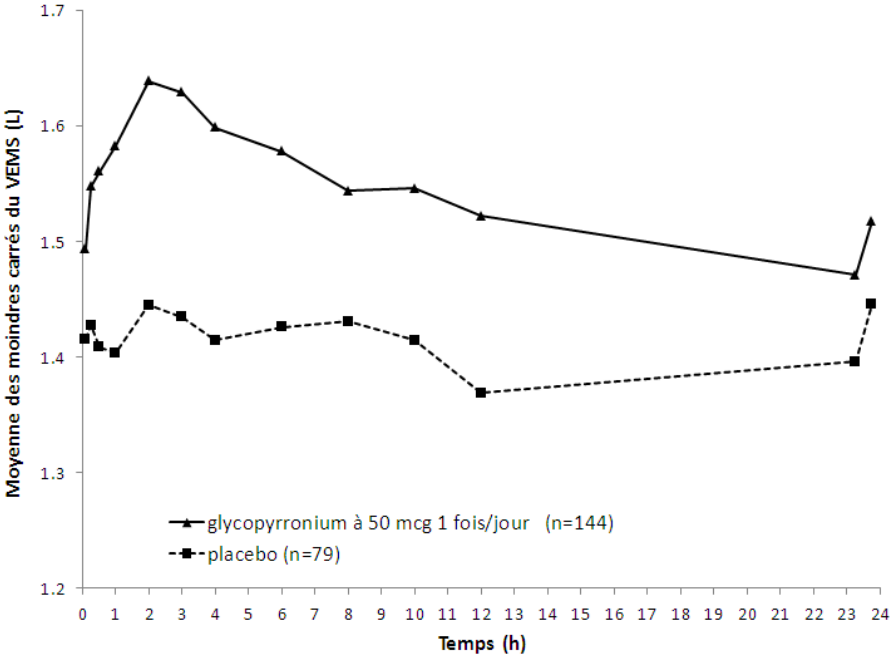


Figure 4 **Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 12e semaine**

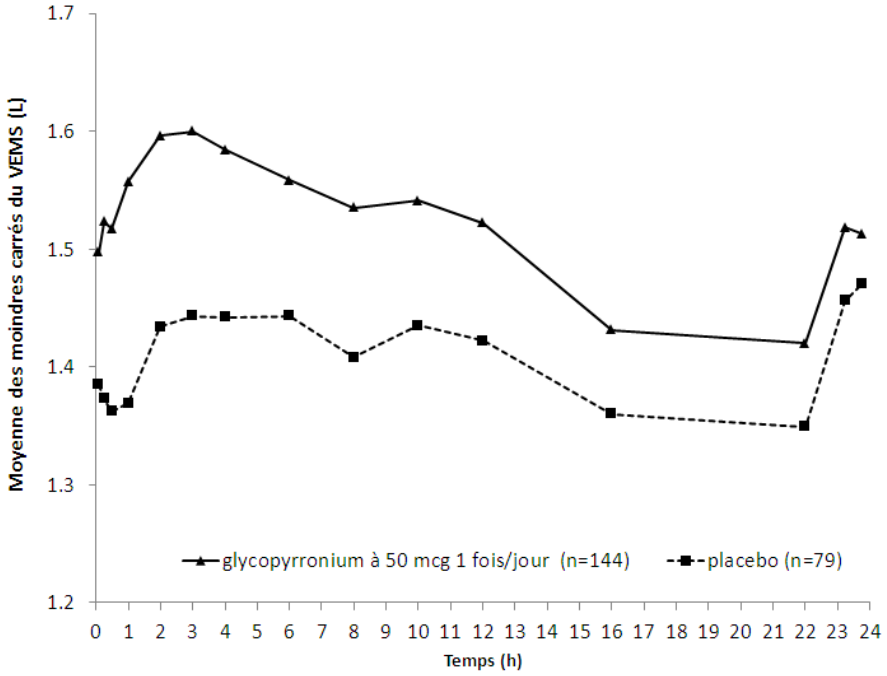
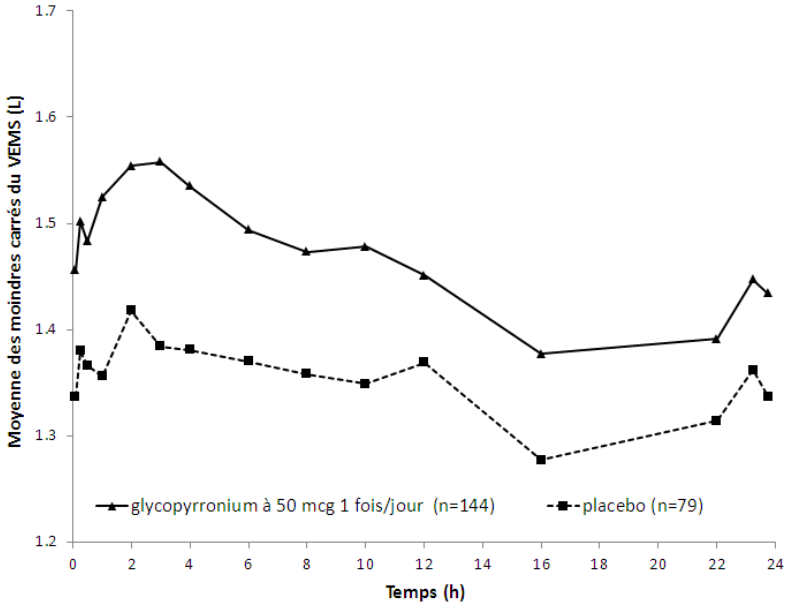


Figure 5 Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 52e semaine



Durant les études de 6 mois et de 12 mois, respectivement, SEEBRI BREEZHALER a augmenté la CVF minimale moyenne à la 12e semaine de 0,194 L et de 0,183 L comparativement au placebo ($p < 0{,}001$). Durant les études de 6 mois et de 12 mois, respectivement, SEEBRI BREEZHALER a augmenté la capacité inspiratoire minimale à la 12e semaine de 0,097 L et de 0,129 L ($p \leq 0{,}001$) comparativement au placebo.

Effets sur les symptômes

Il a été démontré que SEEBRI BREEZHALER réduit la dyspnée, comme en témoigne le score focal ITD (indice transitionnel de dyspnée), améliore la qualité de vie liée à la santé, d'après le score total du questionnaire SGRQ (*Questionnaire de l'hôpital St-George sur les problèmes respiratoires*), réduit l'utilisation du médicament de secours et prolonge le temps écoulé avant la première exacerbation modérée (c.-à-d. devant être traitée au moyen de corticostéroïdes à action générale et/ou d'antibiotiques) ou grave (c.-à-d. devant être traitée à l'hôpital) de la MPOC, au cours des études pivots de phase III de 6 mois (Tableau 6) et de 12 mois (Tableau 7).

Tableau 6 – Données de l'étude pivot de 6 mois

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 6 mois

			Valeur initiale	Traitement	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-		
Paramètre	**Traitement**	**n**	**Moyenne**	**Moyenne MC (e.-t.)**	**Moyenne MC (e.-t.)**	**IC à 95 %**	**Valeur de *p***
Score focal ITD à la 26e semaine	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	493	6,18	1,84 (0,257)	1,04 (0,235)	(0,583, 1,504)	< 0,001
	Placebo (N = 260)	240	6,30	0,80 (0,294)			
Score total SGRQ à la 26e semaine	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	502	46,11	39,50 (0,813)	−2,81 (0,961)	(−4,700, −0,926)	0,004
	Placebo (N = 260)	246	46,34	42,31 (0,992)			
Variation par rapport au départ du nombre moyen d'inhalations de médicament de secours prises quotidiennement sur une période de 26 sem.	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	529	4,04	-1,21 (0,122)	-0,46 (0,164)	(-0,784, -0,141)	0,005
	Placebo (N = 260)	259	4,05	-0,75 (0,156)			

MC = moindres carrés; e.-t. = erreur-type.

Analyse de régression de Cox du temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC au cours de l'étude pivot de 6 mois

			SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		
Paramètre	**Traitement**	**n / N' (%)**	**Rapport des risques instantanés**	**IC à 95 %**	**Valeur de *p***
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	93 / 532 (17,5)	0,69	(0,500, 0,949)	0,023
	Placebo (N = 260)	63 / 260 (24,2)			

n = patients ayant eu une exacerbation modérée ou grave de la MPOC; N' = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse.

Tableau 7 – Données de l'étude pivot de 12 mois

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 12 mois

			Valeur initiale	Traitement	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-		
Paramètre	**Traitement**	**n**	**Moyenne**	**Moyenne MC (e.-t.)**	**Moyenne MC (e.-t.)**	**IC à 95 %**	**Valeur de *p***
Indice transitionnel de dyspnée (ITD) à la 26e semaine	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	470	6,06	2,13 (0,240)	0,81 (0,260)	(0,299, 1,320)	0,002
	Placebo (N = 268)	217	5,95	1,32 (0,289)			
Score SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) à la 52e semaine	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	499	50,33	40,85 (0,854)	-3,32 (1,004)	(-5,287, -1,346)	< 0,001
	Placebo (N = 268)	248	50,44	44,16 (1,040)			
Variation par rapport au départ du nombre moyen d'inhalations de médicament de secours prises quotidiennement sur une période de 52 sem.	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	523	5,21	-1,58 (0,151)	-0,37 (0,181)	(-0,729, -0,019)	0,039
	Placebo (N = 268)	263	4,83	-1,20 (0,184)			

MC = moindres carrés; e.-t. = erreur-type.

Analyse de régression de Cox du temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC au cours de l'étude pivot de 12 mois

			SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		
Paramètre	**Traitement**	**n / N' (%)**	**Rapport des risques instantanés**	**IC à 95 %**	**Valeur de *p***
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	SEEBRI BREEZHALER 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	172 / 524 (32,8)	0,66	(0,520, 0,850)	0,001
	Placebo (N = 268)	107 / 266 (40,2)			

n = patients ayant eu une exacerbation modérée ou grave de la MPOC; N' = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse.

Tolérance à l'effort et hyperinflation dynamique

Lors d'une étude avec permutation de 3 semaines visant à évaluer la tolérance à l'effort au cours d'une épreuve à puissance de travail constante sur cyclo-ergomètre, SEEBRI BREEZHALER a augmenté la durée de l'endurance à l'effort de 89 secondes, $p < 0,001$ (une augmentation de 21 %) comparativement au placebo. La capacité inspiratoire à l'effort, une mesure de l'hyperinflation dynamique, a été augmentée de 0,200 L ($p < 0,001$) en isochrone comparativement au placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

On trouve dans la littérature des données détaillées sur le bromure de glycopyrronium administré en dose unique par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse à des souris, des rats, des lapins, des chiens et des chats. D'autres travaux faisant appel à des doses uniques ont également été effectués au cours d'études de détermination de la dose dans le cadre d'une étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire par voie intraveineuse chez le chien et d'une étude de toxicité par inhalation d'une durée de 1 semaine chez le chien. Ces études ont fait état de signes cliniques incluant la mydriase, la sécheresse nasale, la sécheresse des muqueuses buccales, la tachycardie, la prostration, l'anorexie, l'hypertrophie des glandes salivaires et la diarrhée, tableau évoquant des effets pharmacologiques exagérés. À des doses très élevées, une inflammation nécrosante du larynx et des décès provoqués par le médicament sont survenus.

Toxicité de doses répétées

Des études de la toxicité de doses répétées par inhalation ont été menées chez des rats (durée d'au plus 26 semaines) et des chiens (durée d'au plus 39 semaines). Les effets observés au cours des études de la toxicité de doses répétées étaient attribuables à des exacerbations de l'action pharmacologique attendue du glycopyrronium, à une irritation locale légère dans les voies respiratoires supérieures ou à une réponse adaptative. Il s'agissait d'augmentations légères à modérées passagères de la fréquence cardiaque chez le chien, de mydriase chez le rat et de plusieurs changements réversibles comprenant une réduction des sécrétions des glandes salivaires et lacrymales chez le chien et des altérations morphologiques associées dans ces glandes et le pharynx; des altérations histopathologiques dans les glandes de Harder chez le rat ont été liées à l'effet pharmacologique excessif du glycopyrronium. 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 dans les voies respiratoires supérieures. Des altérations épithéliales minimes 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 à la dose thérapeutique.

Cancérogénicité :

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 (ASC) environ 53 fois plus élevées chez la souris et 75 fois plus élevées chez le rat que l'exposition résultant de la dose maximale recommandée de 50 mcg 1 fois par jour chez l'être humain.

Génotoxicité :

Le bromure de glycopyrronium ne s'est montré ni mutagène ni clastogène lors des études de génotoxicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le bromure de glycopyrronium ne s'est pas révélé tératogène chez le rat ou le lapin ayant reçu cet agent par inhalation, mais des diminutions significatives de la prise alimentaire et du poids corporel des mères ont été observées. Chez deux lapines, on a en outre relevé l'absence et/ou la diminution du débit fécal, la minceur, la proéminence de la colonne vertébrale, la diminution de l'activité et l'avortement spontané de matières ou de tissus aux doses de 0,4 mg/kg/jour et de 1,3 mg/kg/jour.

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.

Toutes ces manifestations ont été observées à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain.

Le bromure de glycopyrronium (y compris ses métabolites) a été excrété dans le lait des rates.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSEEBRIMD BREEZHALERMD

Gélules de glycopyrronium en poudre pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SEEBRIMD BREEZHALERMD** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SEEBRI BREEZHALER**.

Pour quoi SEEBRI BREEZHALER est-il utilisé?

- SEEBRI BREEZHALER est un traitement utilisé à long terme chez les adultes pour réduire le blocage des voies respiratoires dû à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC, une maladie des poumons qui cause des difficultés à respirer), qui peut comprendre la bronchite chronique (inflammation des poumons) et l'emphysème (lésions aux parties du poumon appelées alvéoles).
- SEEBRI BREEZHALER n'est **pas** un médicament de secours et **ne** doit **pas** être utilisé au besoin pour soulager les symptômes soudains et intenses de MPOC (p. ex., problèmes respiratoires soudains). Votre professionnel de la santé vous prescrira d'autres médicaments à utiliser pour des problèmes respiratoires soudains.

Comment SEEBRI BREEZHALER agit-il?

SEEBRI BREEZHALER contient du *bromure de glycopyrronium*, une substance qui fait partie d'un groupe de médicaments appelés *bronchodilatateurs*. Dans la MPOC, les muscles qui entourent les conduits aériens se contractent, ce qui cause de la difficulté à respirer. SEEBRI BREEZHALER prévient le resserrement de ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons. Quand vous l'inhalez, il vous aide à respirer plus aisément.

Quels sont les ingrédients dans SEEBRI BREEZHALER?

Ingrédient médicinal : bromure de glycopyrronium.

Ingrédients non médicinaux : carraghénane, chlorure de potassium, eau purifiée, FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110], hypromellose, lactose monohydraté (qui contient des protéines du lait) et stéarate de magnésium.

SEEBRI BREEZHALER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules de poudre pour inhalation : 50 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure de glycopyrronium)

Ne prenez pas SEEBRI BREEZHALER si :

- vous êtes allergique au bromure de glycopyrronium ou à l'un ou des autres ingrédients contenus dans SEEBRI BREEZHALER (voir **Quels sont les ingrédients dans SEEBRI BREEZHALER?**);
- vous avez une allergie grave aux protéines du lait, car SEEBRI BREEZHALER contient du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SEEBRI BREEZHALER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques, comme une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière ou un syndrome du QT long;
- prenez des médicaments, notamment des gouttes oculaires, y compris des produits que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- avez de la difficulté à uriner, ce qui peut comprendre des problèmes dus à une augmentation du volume de la prostate;
- présentez une douleur oculaire causée par une augmentation de la pression dans les yeux (glaucome à angle fermé);
- avez des problèmes de reins.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes oculaires : Évitez le contact entre la poudre SEEBRI BREEZHALER et vos yeux. Cela pourrait provoquer de la douleur oculaire, 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 (douleur oculaire causée par une pression accrue dans les yeux). Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : SEEBRI BREEZHALER peut causer des étourdissements ou une vision trouble. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni faire fonctionner de machines si vous avez des étourdissements ou une vision trouble.

Surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé tout au long de votre traitement par SEEBRI BREEZHALER. Il peut notamment surveiller vos reins et l'apparition soudaine ou l'aggravation de symptômes de MPOC.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si :

- votre essoufflement empire;
- votre médicament ne vous fait plus autant de bien qu'avant;
- vous avez des difficultés à respirer et une douleur à la poitrine;
- vous avez de la difficulté à uriner.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SEEBRI BREEZHALER :

- médicaments semblables à SEEBRI BREEZHALER (autres antagonistes muscariniques à courte ou à longue durée d'action) utilisés pour traiter votre maladie pulmonaire. Ils pourraient interagir avec SEEBRI BREEZHAER et augmenter votre risque d'avoir des effets secondaires.

Comment prendre SEEBRI BREEZHALER :

- SEEBRI BREEZHALER a été prescrit pour vous et ne doit être donné à personne d'autre. Prenez les gélules SEEBRI BREEZHALER exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Ne prenez pas plus d'une dose par jour et ne dépassez pas la dose prescrite. En cas de doute, vous devez vérifier avec votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous prescrire un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes soudains de MPOC.
- Le contenu de la gélule doit être inhalé une fois par jour au moyen de l'embout buccal de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER seulement. **N'avalez PAS la gélule.** L'inhalateur SEEBRI BREEZHALER est spécialement conçu pour les gélules SEEBRI BREEZHALER et **ne** doit être utilisé avec **aucune** autre gélule. De même, vous ne devez pas prendre les gélules SEEBRI BREEZHALER avec un autre dispositif d'inhalation que l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER.
- Lorsque vous commencez un nouvel emballage, utilisez le nouvel inhalateur SEEBRI BREEZHALER fourni dans celui-ci. Jetez chaque inhalateur après 30 jours d'utilisation.
- Vous pouvez inhaler SEEBRI BREEZHALER avant ou après avoir consommé des aliments ou des boissons.
- Conservez les gélules SEEBRI BREEZHALER dans la plaquette alvéolée et retirez-les seulement au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.
- Avant de commencer votre traitement par SEEBRI BREEZHALER, assurez-vous de savoir comment utiliser et bien entretenir l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER. Lisez le **Mode d'emploi** pour obtenir des renseignements complets.
- Il est important que vous continuiez à prendre SEEBRI BREEZHALER régulièrement même si vous vous sentez bien et n'avez aucun symptôme.

Si vous avez des questions au sujet de SEEBRI BREEZHALER ou de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER, posez-les à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Une (1) gélule de SEEBRI BREEZHALER doit être inhalée une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, uniquement avec l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER.

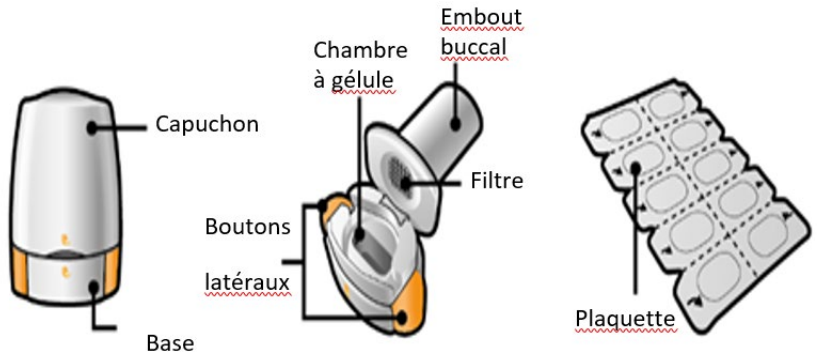
Mode d'emploi

Cette partie du dépliant explique comment utiliser et entretenir votre inhalateur SEEBRI BREEZHALER. Veuillez lire attentivement et suivre ces instructions.

Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre professionnel de la santé.

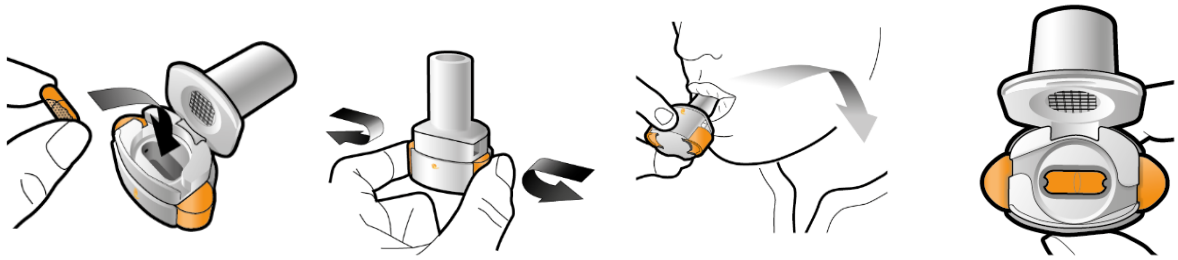
Votre emballage d'inhalateur SEEBRI BREEZHALER contient :

- Un inhalateur de SEEBRI BREEZHALER
- Une ou plusieurs plaquettes alvéolées contenant des gélules de SEEBRI BREEZHALER à utiliser dans l'inhalateur

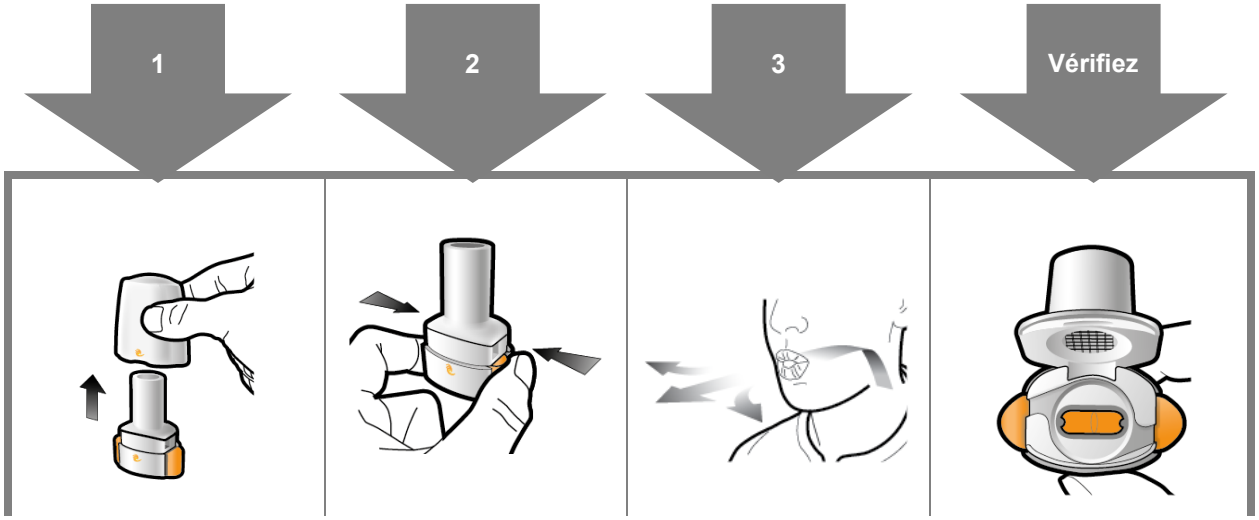


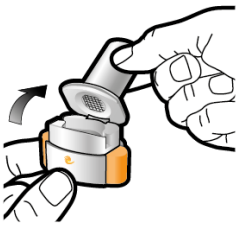
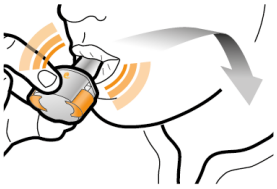
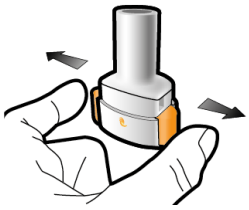
Inhalateur **Base de l'inhalateur** **Plaquette alvéolée**

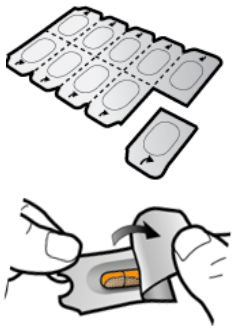
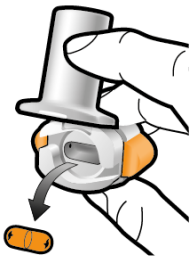
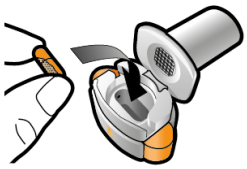
Veuillez lire le mode d'emploi en entier avant d'utiliser l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER.



Insérez **Percez et relâchez** **Inhalez profondément** **Vérifiez que la gélule est vide**



Étape 1a : **Retirez le capuchon.** 	Étape 2a : **Percez la gélule une fois** Tenez l'inhalateur en position verticale. Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. Vous devriez entendre un déclic au moment où la gélule est percée. Ne percez la gélule qu'une seule fois.	Étape 3a : **Expirez complètement** Ne soufflez pas dans l'inhalateur. 	**Vérifiez que la gélule est vide** Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule. S'il reste de la poudre dans la gélule : • Fermez l'inhalateur. • Répétez les étapes 3a à 3c.
Étape 1b : **Ouvrez l'inhalateur**	 Étape 2b : **Relâchez les boutons latéraux**	Étape 3b : **Inhalez le médicament** Tenez l'inhalateur comme indiqué sur la photo. Placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour. <u>N'appuyez pas sur les boutons latéraux.</u>	Reste de la poudre Vide

 Étape 1c : **Retirez la gélule** Détachez une des alvéoles de la plaquette. Retirez la pellicule d'aluminium pour exposer la gélule. **Ne poussez pas sur la gélule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium.** **N'avalez pas la gélule.**		Inspirez rapidement, aussi profondément que possible. Pendant l'inhalation, vous entendrez un ronronnement. Il se peut que vous perceviez le goût du médicament en l'inhalant. Étape 3c : **Retenez votre souffle** Retenez votre souffle pendant 5 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez confortablement.	 **Retirez la gélule vide.** Jetez la gélule vide avec les ordures ménagères. Refermez l'inhalateur et remettez le capuchon en place.
 Étape 1d : **Insérez la gélule** Ne placez jamais de gélule directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.			**Renseignements importants** • Les gélules SEEBRI BREEZEHALER doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.

 Étape 1e : **Fermez l'inhalateur**			• Ne poussez pas sur la gélule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium. • N'avalez pas la gélule. • N'utilisez que l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER pour inhaler le contenu de la gélule SEEBRI BREEZHALER. • N'utilisez pas l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER pour inhaler d'autres médicaments que SEEBRI BREEZHALER. • Ne mettez jamais la gélule dans votre bouche ni dans l'embout de l'inhalateur. • N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons latéraux. • Ne soufflez pas dans l'embout de l'inhalateur. • N'appuyez pas sur les boutons latéraux lorsque vous inhalez par l'embout buccal. • Ne manipulez pas les gélules avec les mains mouillées. • Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau.

Foire aux questions	Nettoyage de l'inhalateur
Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit lorsque j'ai inhalé? La gélule est peut être coincée dans la chambre de la gélule. Si cela se produit, dégagez délicatement la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c. **Que faire s'il reste de la poudre à l'intérieur de la gélule?** Vous n'avez pas reçu suffisamment de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c. **J'ai toussé après avoir inhalé – est-ce un problème?** Cela peut arriver. Tant que la gélule est vide, vous avez reçu une quantité suffisante de votre médicament. **J'ai senti de petits morceaux de la gélule sur ma langue – est-ce un problème?** Cela peut arriver. Ce n'est pas un problème. Le risque que la gélule se brise en petits fragments est accru lorsque celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois.	Essuyez l'embout à l'intérieur et à l'extérieur avec un chiffon propre, sec et non pelucheux pour enlever tous les résidus de poudre. Conservez l'inhalateur au sec. Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau. **Élimination de l'inhalateur après usage** Chaque inhalateur doit être éliminé après que toutes les gélules ont été utilisées. Demandez à votre pharmacie comment éliminer vous les médicaments et les inhalateurs devenus inutiles.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez inhalé trop de SEEBRI BREEZHALER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes possibles d'un surdosage de SEEBRI BREEZHALER sont les suivants :

- constipation
- difficultés à uriner
- pression oculaire accrue ou douleur oculaire plus intense
- rougeur oculaire
- changements de la vision

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps le même jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SEEBRI BREEZHALER?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SEEBRI BREEZHALER. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- toux
- voix rauque
- maux de tête
- estomac dérangé, indigestion
- vomissements
- sensation de pression dans les joues et le front (symptômes de congestion des sinus)
- écoulement nasal ou congestion nasale, mal de gorge
- sécheresse de la bouche ou de la gorge (parlez à votre professionnel de la santé si la sécheresse de la bouche persiste)
- difficulté à dormir (insomnie)
- fatigue, faiblesse
- douleur aux muscles, aux os ou aux articulations, douleurs dans les bras ou les jambes
- picotements ou engourdissements
- caries dentaires
- éruption cutanée, démangeaisons
- saignements de nez

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENT			
Palpitations : battements cardiaques anormalement rapides ou irréguliers		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		✓	
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider la vessie) : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou écoulement goutte à goutte de l'urine		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Problèmes oculaires : pression dans les yeux nouvellement apparue ou aggravée, douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			✓
Gastroentérite (inflammation de l'estomac et de l'intestin) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bronchospasme paradoxal (rétrécissement soudain des voies respiratoires après la prise de médicaments appelés bronchodilatateurs) : serrement de la poitrine associé à la toux, à la respiration sifflante ou à un essoufflement immédiatement après l'inhalation de SEEBRI BREEZHALER			✓
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, de la bouche, des lèvres, de la gorge et de la langue et difficulté à avaler ou à respirer			✓
Cystite (infection de la vessie) : besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas du ventre ou le bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure en urinant		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en 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 courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

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

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

Laissez les gélules dans leur emballage d'origine. Conservez-les dans un endroit sec pour les protéger de la chaleur et de l'humidité. Ne retirez les gélules de la plaquette alvéolée qu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

Il faut jeter l'inhalateur 30 jours après la première utilisation.

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

Pour en savoir davantage au sujet de SEEBRI BREEZHALER :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.novartis.ca, le site Web du distributeur www.covispharma.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1 833 523-3009.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 28 octobre 2022.

Version Novartis : 28 mars 2023.

SEEBRI et BREEZHALER sont des marques déposées.