

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}**

Gélules de glycopyrronium en poudre pour inhalation

50 mcg de glycopyrronium sous forme de bromure de glycopyrronium par gélule

Les gélules **SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}** ne doivent être utilisées qu'avec
l'inhalateur **SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}** fourni

Bronchodilatateur
(antagoniste muscarinique à longue durée d'action)

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date de rédaction :
12 octobre 2012

Date de révision :
29 septembre 2016

SEEBRI^{MD} est une marque déposée.
BREEZHALER^{MD} est une marque déposée.

Numéro de contrôle : 196095

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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}**
Gélules de glycopyrronium 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 50 mcg de glycopyrronium sous forme de bromure de glycopyrronium	Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose, eau purifiée, carraghénane, chlorure de potassium et FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110])

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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^{MD} BREEZHALER^{MD} n'est pas indiqué pour le soulagement des symptômes soudains et intenses de MPOC.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

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

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (bromure de glycopyrronium) est contre-indiqué en présence :

- d'une hypersensibilité au bromure de glycopyrronium ou à toute autre composante de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. Pour obtenir une liste complète des ingrédients qui entrent dans la composition du produit, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- d'une grave hypersensibilité aux protéines du lait.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Non indiqué pour le traitement d'épisodes aigus

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} est un traitement d'entretien unijournalier 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^{MD} BREEZHALER^{MD}, 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 médecin qui prescrit SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 bêta₂-agoniste à courte durée d'action) pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.

Détérioration de la MPOC

On ne doit pas amorcer un traitement par SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, ou encore si le bêta₂-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^{MD} BREEZHALER^{MD} au-delà de la dose maximale recommandée.

Emploi excessif

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine

Aucun essai n'a examiné les effets de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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

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

Immunitaire

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité immédiate après l'administration de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. 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^{MD} BREEZHALER^{MD} sur-le-champ et instaurer un traitement de rechange.

Ophthalmologique

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 m²), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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, SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} et le remplacer par un autre traitement.

Populations particulières

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

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

Femmes qui allaitent : 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 **TOXICOLOGIE**). L'emploi de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le nourrisson.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : On ne doit pas utiliser SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} chez des patients de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

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.

Les effets indésirables de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 1). Au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente.

Tableau 1 – 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 = 1075¹ N (%)²	Placebo n = 535¹ 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)
- Gastro-entérite	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.

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

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^{MD} BREEZHALER^{MD} que chez les sujets sous placebo (3,0 % vs 1,5 % et 2,3 % vs 0 %, respectivement).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. 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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Bien qu'aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'ait été réalisée, au cours d'essais cliniques, SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD}.

Interactions médicament-médicament

Anticholinergiques

Il existe un potentiel d'interaction additive avec les anticholinergiques administrés en concomitance. Par conséquent, l'administration concomitante de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

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^{MD} BREEZHALER^{MD} n'a été menée. Par ailleurs, il a été démontré dans le cadre d'autres études in vitro que SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} est peu susceptible d'inhiber ou d'induire la biotransformation d'autres médicaments. La biotransformation à laquelle prennent part de multiples enzymes joue un rôle secondaire dans l'élimination du glycopyrronium (voir 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.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
<i>cimétidine</i>	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 ^{MD} BREEZHALER ^{MD} et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; C = Énoncé de classe; T = Théorique

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.
- Les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale peuvent utiliser SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de néphropathie terminale.
- Comme on ne possède aucune expérience sur l'emploi de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} chez les nourrissons et les enfants, on ne doit pas l'utiliser chez les patients faisant partie de ce groupe d'âge.

Posologie recommandée

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

On ne doit pas avaler les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

On n'a pas réalisé d'études portant spécifiquement sur des patients atteints d'insuffisance hépatique. SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

Patients âgés

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

Enfants et adolescents

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

Administration

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

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

Les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

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.

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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} est peu probable étant donnée 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^{MD} BREEZHALER^{MD} chez les patients atteints de MPOC. Cette dose a été bien tolérée.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} en comparaison de la demi-vie de cet agent administré par voie intraveineuse (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). 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.

Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 12^e 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD}, le VEMS ayant augmenté de 0,091 L à 0,094 L par rapport à sa valeur initiale.

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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} (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^{MD} BREEZHALER^{MD} à des patients atteints de MPOC.

Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} chez les patients atteints de MPOC

Moyenne (écart-type)	C_{max} [pg/mL]	$T_{1/2}$ (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^{MD} BREEZHALER^{MD}, 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^{MD} BREEZHALER^{MD}. 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 quotidienne 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 unquotidiennes 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 (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 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 minimales de M9 ont été récupérées dans l'urine (c.-à-d. $\leq 0,5$ % de la dose). Des glycuconjugués et/ou des conjugués sulfatés du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été récupérés dans l'urine humaine après l'inhalation répétée.

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.

Élimination

Après l'administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium radiomarqué au [³H] 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 uniques 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^{MD} BREEZHALER^{MD} est sûr d'emploi à la dose de 50 mcg, 1 fois par jour, chez les patients de tout poids corporel. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

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

Ethnicité

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 (Cl_r) 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 m²) peuvent utiliser SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} à la dose recommandée. On n'a pas acquis d'expérience à long terme chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. De même, l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, remis lors de chaque renouvellement d'ordonnance, et jeter l'ancien.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} est offert en gélules de poudre pour inhalation à 50 mcg.

Contenu de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD}) 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 : hypromellose, eau purifiée, carraghénane, chlorure de potassium et FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110]).

L'emballage suivant est offert :

- Boîte de 30 gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (3 plaquettes alvéolées) et un inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.
- Boîte de 10 gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (1 plaquette alvéolée) et 5 inhalateurs SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

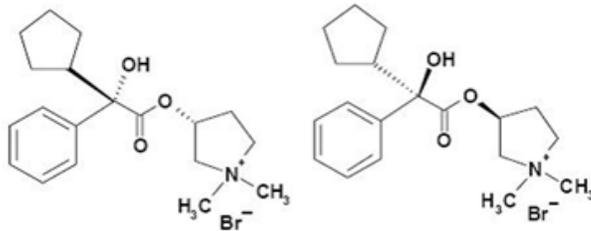
Nom propre : Bromure de glycopyrronium

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{28}NO_3$ Br

Forme saline sur excipient anhydre : 398,33

Formule développée :



[2S, 3R]-stéréoisomère

[2R, 3S]-stéréoisomère

Propriétés physicochimiques :

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).

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^{MD} BREEZHALER^{MD}

L'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (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

Le programme de développement clinique de phase III de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 %.

Données démographiques et plan des essais

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais cliniques dans une indication particulière

N° de l'essai	Plan de l'essai Posologie, voie d'administration et durée	Sujets [‡] (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
A2303	Essai à double insu de 52 semaines, 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	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 de 26 semaines, 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	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

Surviv des résultats

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.

Fonction pulmonaire

L'inhalation de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} avait augmenté de 0,113 L à la 26^e semaine de l'étude de 6 mois et de 0,108 L à la 52^e semaine de l'étude 12 mois, comparativement au placebo.

Lors des deux essais, l'effet bronchodilatateur de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 1^{er} jour (Figure 1), la 12^e semaine (Figure 2) et la 26^e semaine. Durant l'essai de 12 mois, on a procédé à des évaluations spirométriques en série le 1^{er} jour (Figure 3), la 12^e semaine (Figure 4) et la 52^e 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'ASC₀₋₂₄ du VEMS s'est établie à 0,133 L et à 0,199 L avec SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} par comparaison au placebo à la 12^e semaine et à la 26^e semaine respectivement ($p < 0,001$). Dans l'essai de 12 mois, l'ASC₀₋₂₄ du VEMS a été de 0,106 L ($p < 0,001$) avec SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} par comparaison au placebo aux 12^e et 52^e 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

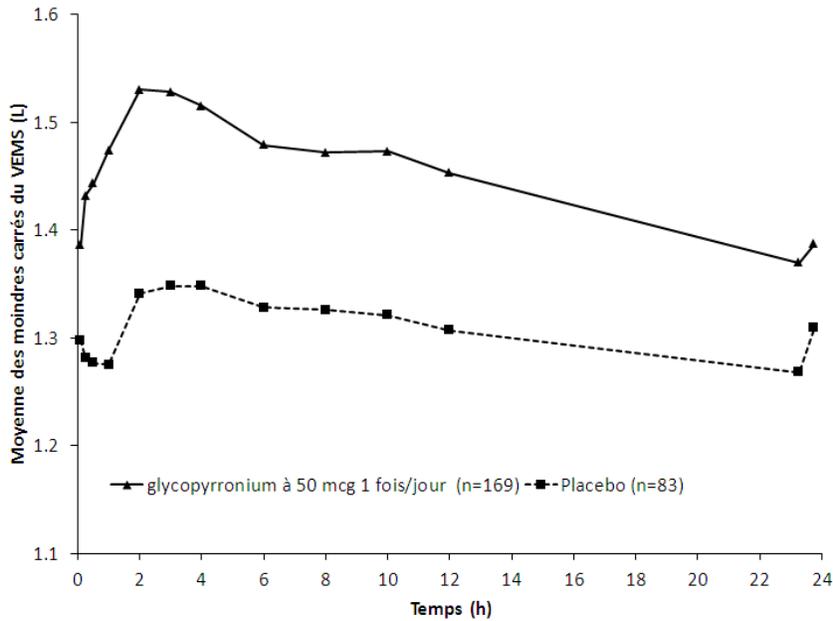


Figure 2 Étude pivot de 6 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 12^e semaine

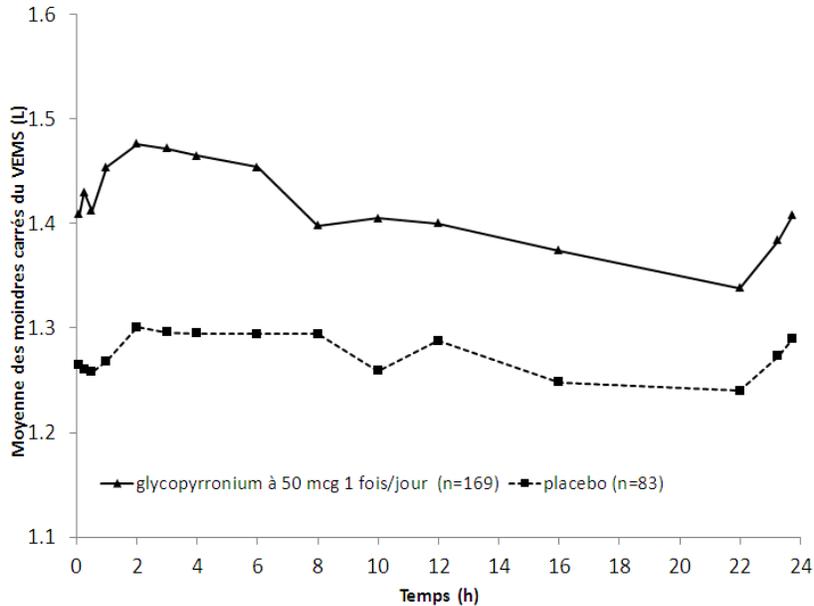


Figure 3

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

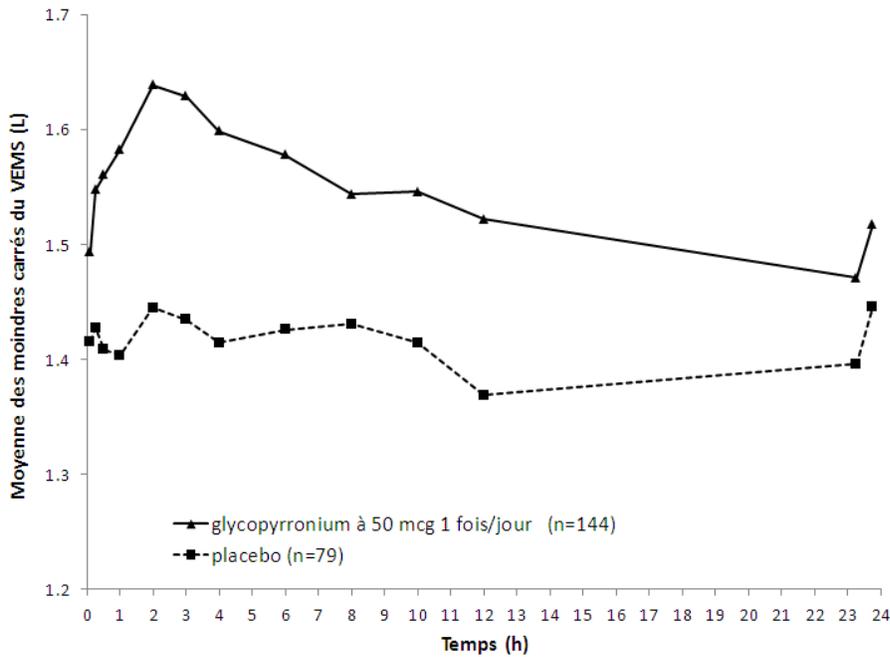


Figure 4

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

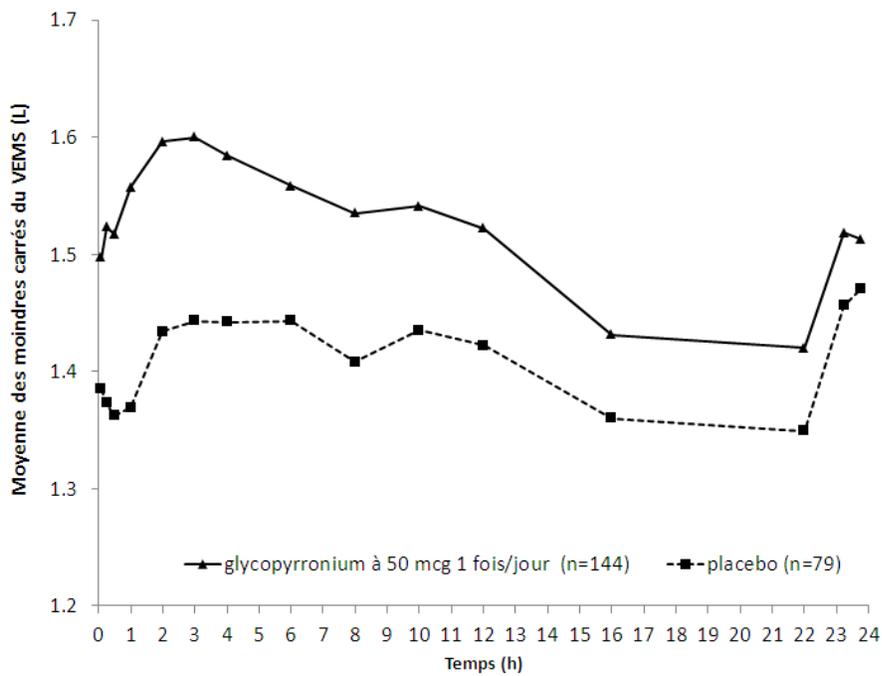
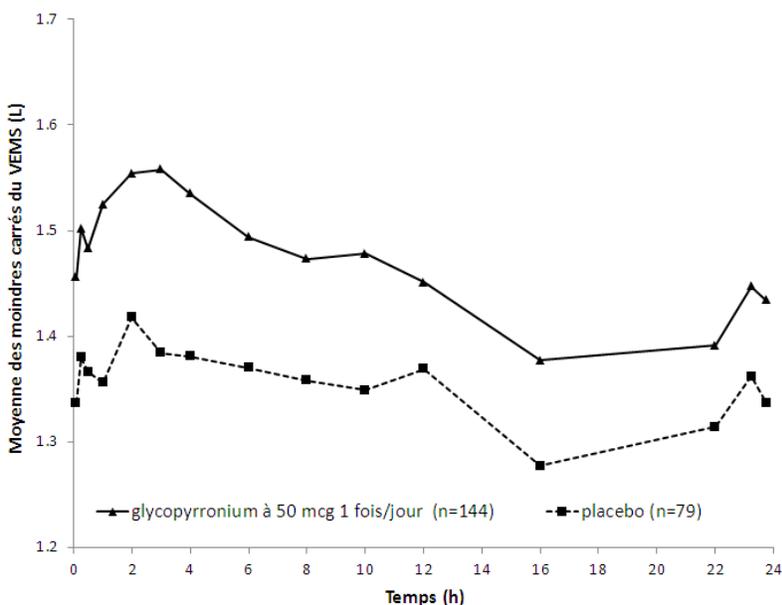


Figure 5 Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 52^e semaine



Durant les études de 6 mois et de 12 mois, respectivement, SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} a augmenté la CVF minimale moyenne à la 12^e 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^{MD} BREEZHALER^{MD} a augmenté la capacité inspiratoire minimale à la 12^e 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 5) et de 12 mois (Tableau 6).

Tableau 5 – 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

Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale Moyenne	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-			Valeur de <i>p</i>
				Moyenne MC (e.-t.)	Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	
Score focal ITD à la 26 ^e semaine	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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 26 ^e semaine	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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 médicaments de secours prises quotidiennement sur une période de 26 sem.	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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

Paramètre	Traitement	n / N' (%)	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		Valeur de <i>p</i>
			Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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 6 – 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

Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale Moyenne	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-			
				Traitement Moyenne MC (e.-t.)	Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>
Indice transitionnel de dyspnée (ITD) à la 26 ^e semaine	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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 (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>) à la 52 ^e semaine	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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 ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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

Paramètre	Traitement	n / N' (%)	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		Valeur de <i>p</i>
			Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie

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 ($pK_i = 9,59$) 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.

TOXICOLOGIE

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 (Franko *et al.* 1962), (Franko *et al.* 1970), (Saito *et al.* 1973). 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

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. 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.

Tableau 7 - Toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Principales observations
7 jours	Souris/ CD-1	Gavage oral	0, 30, 100, 300	Mortalité survenue à la dose de 300 mg/kg/jour. Signes cliniques observés à la dose de 300 mg/kg/jour : horripilation, diarrhée, posture voûtée et poids non supporté par un membre arrière. On a observé des altérations morphologiques dans les glandes salivaires, les poumons, le foie, le gros intestin et le thymus à ≥ 100 mg/kg/jour, de même que dans la rate et les ganglions lymphatiques mésentériques à 300 mg/kg/jour. DSENO = 30 mg/kg/jour.
4 semaines	Souris/ CB6F1	Gavage oral	0, 225 (mâles seulement), 300, 500 (femelles seulement), 750	Des doses de 750 mg/kg chez les mâles et les femelles durant 1 jour, de 500 mg/kg/jour chez les femelles durant 5 jours, de 300 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles et de 225 mg/kg/jour chez les mâles durant 28 jours ont provoqué l'agonie et la mort de certains animaux. Les observations histopathologiques sur la surrénale, le cœur, le foie, le ganglion lymphatique mandibulaire, la glande salivaire mandibulaire, le ganglion lymphatique mésentérique, la glande salivaire parotide, la rate et le thymus témoignaient d'un piètre état général. DSENO non déterminée.
4 semaines avec période de récupération de 2 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0, 0,08, 0,49, 3,39	Mydriase persistante, diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire et augmentation de la consommation d'eau. Altérations relevées à l'examen histopathologique dans les glandes salivaires (augmentation du poids, atrophie ou hypertrophie acinaire), les glandes de Harder (dépôts de porphyrine et hypertrophie acinaire), les glandes lacrymales (atrophie acinaire diffuse), les fosses nasales (inclusions hyalines dans l'épithélium respiratoire et olfactif) et le larynx (métaplasie squameuse). DSENO = 0,49 mg/kg/jour.
13 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0, 0,09, 0,58, 3,56	Diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire; taux des polynucléaires neutrophiles accru; effets sur le diamètre de la pupille. Altérations relevées à l'examen histopathologique dans les glandes de Harder (dépôts de porphyrine et basophilie des cellules acinaires), les fosses nasales (globules éosinophiles dans l'épithélium respiratoire/olfactif, hypertrophie/hyperplasie épithéliale des cellules calciformes et présence occasionnelle d'exsudat, inflammation et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire), le larynx

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Principales observations
				(métaplasie squameuse) et le poumon (hypertrophie minime de l'épithélium bronchiolo-alvéolaire). DSENO = 0,58 mg/kg/jour.
26 semaines avec période de récupération de 4 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0, 0,07, 0,54, 3,98	Diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire; taux des polynucléaires neutrophiles accru; effets sur le diamètre de la pupille et altérations lenticulaires (légères opacités sur la capsule antérieure, proéminence des sutures antérieures et cataractes punctiformes antérieures). Altérations relevées à l'examen histopathologique dans les glandes de Harder (dépôts de porphyrine), les fosses nasales (globules éosinophiles dans l'épithélium respiratoire/olfactif, hypertrophie/hyperplasie épithéliale des cellules calciformes et présence occasionnelle d'exsudat, inflammation et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire et dégénération de l'épithélium olfactif), le larynx (métaplasie squameuse) et le poumon (hypertrophie minime de l'épithélium bronchiolo-alvéolaire). DMENO = 0,07 mg/kg/jour.
4 semaines avec période de récupération de 2 semaines	Beagle	Inhalation	0, 0,03, 0,08, 0,25	Diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la prise alimentaire, absence ou lenteur de la réaction de la pupille à la lumière, opacités cornéennes, augmentation de la fréquence cardiaque et raccourcissement de l'intervalle QT, mais aucun changement du QTc. Altérations relevées à l'examen histopathologique dans les glandes salivaires (augmentation du poids, hypertrophie acinaire et acini basophiles), le pharynx (hypertrophie des acini muqueux dans les glandes sous-muqueuses), les glandes lacrymales (hypertrophie acinaire), les yeux (présence occasionnelle d'ulcération cornéenne ou de desquamation épithéliale focale), la peau du museau (érosions épithéliales, formation d'une croûte, inflammation, hyperplasie, ulcération focale et hyperkératose) et le foie (incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire). DSENO = 0,08 mg/kg/jour.
39 semaines avec période de récupération de 4 semaines	Beagle	Inhalation	0, 0,02, 0,09, 0,27	Rougeur des paupières ou des yeux et sécheresse des gencives, diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la prise alimentaire, écoulement oculaire, hyperémie conjonctivale, opacités cornéennes indistinctes, et ulcération cornéenne, diminution de la sécrétion des glandes lacrymales, augmentation de la fréquence cardiaque, élévation du taux d'urée sanguine et de phosphore. Altérations relevées à l'examen histopathologique dans les glandes lacrymales (hypertrophie), le pharynx (ectasie des conduits et/ou des alvéoles, inflammation des conduits) et les glandes salivaires (hypertrophie des cellules sécrétoires). DSENO = 0,02 mg/kg/jour.

DSENO = Dose sans effet nocif observé; DMENO = Dose minimale avec effet nocif observé.

Génotoxicité

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

Carcinogénèse

Lors des études de carcinogénèse 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.

Toxicité pour la reproduction

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

RÉFÉRENCES

1. [Ali-Melkkilä, Kaila T, Kanto J *et al.* (1990)] Pharmacokinetics of glycopyrronium in parturients. *Anaesthesia*; 45(8):634-7.
2. [Barnes PJ (1993)] Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci*; 1993;52(5-6):521-7.
3. [Donohue JF (2005)] Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; 2:111-24.
4. [D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, *et al.*] Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
5. [Fogarty C, Hattersley H, Di Scala L, Drollmann A (2011)] Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med*. 2011 Mar;105(3):337-42.
6. [Franko BV, Alphin RS, Ward JW, *et al.* (1962)] Pharmacodynamic evaluation of glycopyrrolate in animals. *Ann NY Acad Sci* 99: 131–149.
7. [Franko BV, Ward JW, Gilbert DL, *et al.* (1970)] A condensed format for reporting toxicologic data - results from studies of glycopyrrolate. *Tox App Pharmacol* 17, 361–365.
8. [Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)] Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (mise à jour de 2010). <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> Consulté le 7 octobre 2011.
9. [Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H *et al.* (1974)] The fate of intravenous (3H)glycopyrrolate in man. *J Pharm Pharmacol*; 26(5):352-4.
10. [Kerwin E, *et al.*] Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: The GLOW2 study. *Eur Resp J*. 2012.
11. [Monographie de Glycopyrrolate Injection]. Anticholinergique pour administration intramusculaire ou intraveineuse. Laboratoires Oméga Limitée. Montréal, Canada. 2 avril 2012.
12. [Saito G, Amemiya K, Suzuki H, *et al.* (1973)] Toxicological studies of anticholinergic agent, glycopyrrolate (I) acute, subacute and chronic toxicities in some species of experimental animals. *Oyo Yakuri* 7(5), 627-653.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rSEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}

Gélules de glycopyrronium en poudre pour inhalation

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT TOUTE L'INFORMATION CONTENUE DANS CE FEUILLET AVANT D'UTILISER SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, MÊME SI VOUS VENEZ DE RENOUVELER VOTRE ORDONNANCE, CAR IL PEUT Y AVOIR EU DES CHANGEMENTS.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 n'est pas conçu pour soulager les symptômes soudains et intenses de MPOC.

Effet du médicament :

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} :

- si vous présentez une allergie grave au bromure de glycopyrronium ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- pour soulager des symptômes soudains et intenses de MPOC, comme l'essoufflement ou la respiration sifflante;
- si vous êtes allergique au lactose ou avez une allergie grave aux protéines du lait, car ce produit contient du lactose;

- si vous avez moins de 18 ans; SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} ne doit pas être utilisé chez les enfants. Il n'y a pas de MPOC chez l'enfant.

Ingrédient médicamenteux :

Bromure de glycopyrronium.

Ingrédients non médicinaux :

Lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

L'enveloppe de la gélule contient de l'hypermellose, de l'eau purifiée, de la carraghénane, du chlorure de potassium et du FD et C jaune n° 6 (jaune soleil FCF [E110]).

Forme posologique :

Gélules de couleur orange et transparentes pour **inhalation** orale. Chaque gélule renferme 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 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

Consultez votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien AVANT de prendre SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- avez des problèmes cardiaques, comme une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière ou un allongement de l'intervalle QT (anomalie d'un signal électrique du cœur);
- prenez des médicaments, notamment des gouttes oculaires, y compris des produits que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- avez une augmentation du volume de la prostate ou de la difficulté à uriner, ou si vous éprouvez de la douleur en urinant;
- présentez des problèmes aux yeux (p. ex., glaucome, douleur oculaire) ou des troubles visuels (p. ex., vision trouble, perception de halos autour des lumières ou d'images colorées);
- êtes allergiques à des aliments ou à des médicaments, quels qu'ils soient;
- êtes allergique au lactose (sucre du lait);
- avez des problèmes touchant les reins.

Les gélules doivent être prises par inhalation seulement.

ELLES NE DOIVENT PAS ÊTRE AVALÉES.

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

Aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine

La survenue d'étourdissements ou d'une vision trouble peut nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou plusieurs des symptômes suivants pendant votre traitement par SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} :

- serrement dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'inhalation de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (signes de bronchospasme);
- difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage, urticaire ou démangeaisons, éruption cutanée (signes d'une réaction d'hypersensibilité). N'utilisez plus SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} tant que vous n'aurez pas consulté votre médecin;
- absence d'amélioration ou aggravation de vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux); cessez d'utiliser SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} et consultez immédiatement votre médecin;
- douleur ou inconfort oculaire, embrouillement passager de la vision, perception de halos visuels ou d'images colorées en association avec une rougeur des yeux (signes d'un accès aigu de glaucome à angle fermé).

SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} ne soulage pas les symptômes aigus de la MPOC. Ayez toujours un bronchodilatateur à courte durée d'action sur vous afin de soulager l'aggravation soudaine des symptômes. Si vous n'en avez pas, consultez votre médecin afin qu'il vous en prescrive un.

Obtenez des soins médicaux d'urgence si :

- vos troubles respiratoires s'aggravent rapidement;
- l'utilisation de votre bronchodilatateur à courte durée d'action n'améliore pas vos troubles respiratoires.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin, infirmière ou 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.

Il n'est pas recommandé de prendre SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} avec des anticholinergiques. Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, qui peuvent interagir avec SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} :

- atropine ou autres anticholinergiques (ipratropium, oxitropium, tiotropium, etc.).

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

Vous pouvez inhaler SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

Prenez SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} même si vous n'avez pas de difficulté à respirer ni ne présentez d'autres symptômes de MPOC.

Une seule inhalation par jour vous aide à mieux respirer, car l'effet de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} dure 24 heures. Prenez SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} chaque jour à la même heure de manière à ne pas oublier de le prendre.

Comment inhaler SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}

- N'utilisez que l'inhalateur fourni dans cet emballage (inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}) pour inhaler la poudre contenue dans la gélule. **N'avez pas les 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 de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, utilisez le nouvel inhalateur fourni avec ce dernier. Jetez l'inhalateur après 30 jours.

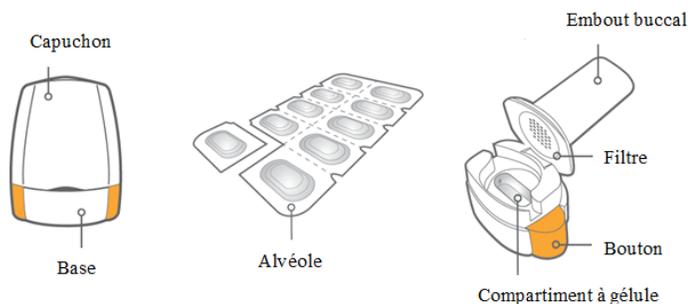
Pendant combien de temps faut-il prendre SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}?

- Continuez de prendre SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} aussi longtemps que vous l'indique votre médecin.
- La MPOC étant une maladie de longue durée, vous devez prendre SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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 SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chaque emballage SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} contient :

- un inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, constitué d'un capuchon et d'une base;

- une ou plusieurs plaquettes alvéolées renfermant les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} à utiliser avec l'inhalateur.



Inhalateur

Plaquette alvéolée

Base de l'inhalateur

N'utilisez que l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} fourni dans l'emballage pour inhaler la poudre contenue dans la gélule.

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

Jetez l'inhalateur après 30 jours. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments et des inhalateurs devenus inutilisés.

N'avalez pas les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}. La poudre qui se trouve à l'intérieur des gélules est conçue pour être inhalée.

Comment utiliser l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}:

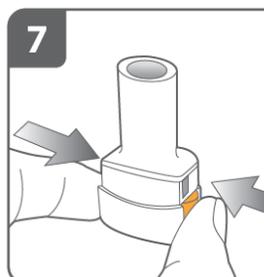
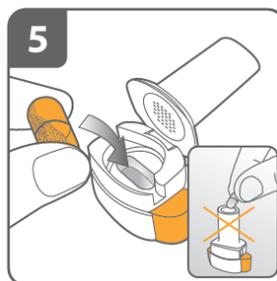
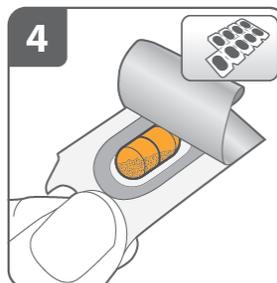
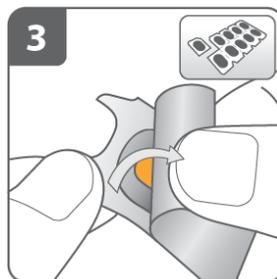


Retirez le capuchon.



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 SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} :

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'avalez pas les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.

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 :

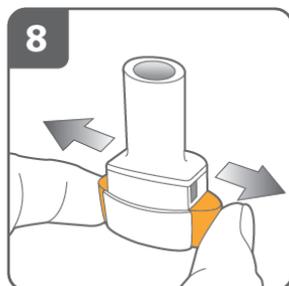
Refermez bien l'inhalateur. Vous devriez entendre un déclic vous indiquant qu'il est bien refermé.

Percez la gélule :

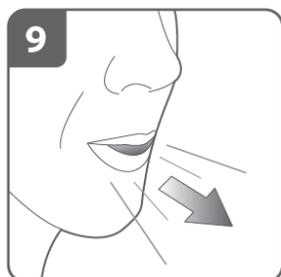
Tenez l'inhalateur de façon que l'embout buccal pointe vers le haut.

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.



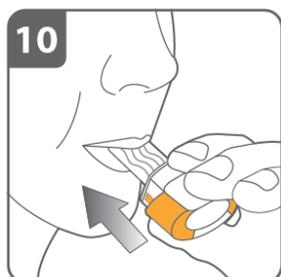
Relâchez complètement les boutons.



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.**

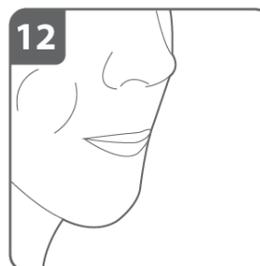


À noter :

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 de l'inhalateur. **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.

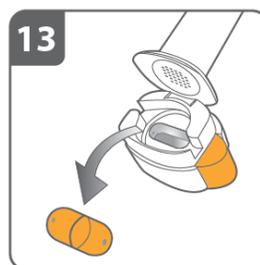


Retenez votre souffle :

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 de SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, 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 SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} dans l'inhalateur.

RAPPEL IMPORTANT :

- **N'avalez pas les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.**
- **N'utilisez que l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} fourni dans l'emballage.**
- Les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} doivent toujours être laissées dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.
- Ne placez jamais de gélules directement dans l'embout buccal de l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.
- N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons servant à percer la gélule.
- Ne soufflez jamais dans l'embout buccal de l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.
- Toujours relâcher les boutons presseurs avant de procéder à l'inhalation.

- Ne lavez jamais l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} avec de l'eau. Conservez-le au sec. Voir la section ci-dessous **Comment nettoyer l'inhalateur**.
- Ne démontez jamais l'inhalateur SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}.
- Gardez toujours l'inhalateur et les gélules SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} dans un endroit sec.
- Évitez 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.

Surdose :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'inhaler une dose, inhalez-la dès que possible, mais n'inhalez jamais plus de 1 dose par jour. Par la suite, inhalez la dose suivante au moment prévu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients qui prennent SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} peuvent éprouver des effets secondaires, mais pas forcément tous les patients.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- Estomac dérangé, indigestion
- Douleurs dans les membres (bras et jambes)
- Sensation de pression dans les joues et le front (symptômes de congestion des sinus)
- Sécheresse de la bouche
- Nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale (symptômes de gastroentérite)
- Difficulté à dormir
- Symptômes du rhume (écoulement ou congestion nasale, toux, mal de gorge, éternuements)

- Douleur aux muscles, aux os ou aux articulations
- Caries dentaires
- Éruption cutanée
- Fatigue
- Faiblesse
- Irritation de la gorge
- Saignements de nez
- Picotements ou engourdissements
- Démangeaisons
- Altération de la voix (voix rauque)

Certains patients âgés de plus de 75 ans ont également éprouvé des maux de tête et une infection des voies urinaires.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Nouvelle apparition de battements cardiaques irréguliers			✓
	Taux élevé de sucre dans le sang : soif ou faim excessive et besoin fréquent d'uriner		✓	
	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 : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des
Glaucome : 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		✓
Fréquence inconnue Bronchospasme paradoxal : Serrement de la poitrine associé à la toux, à la respiration sifflante ou à un essoufflement immédiatement après l'inhalation de SEEBRI ^{MD} BREEZHALER ^{MD}		✓
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		✓

Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD}, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} 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.

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

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1- 866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir : par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 par la poste, au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://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 : 29 septembre 2016

SEEBRI et BREEZHALER sont des marques déposées.