

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrULTIBRO^{MD} BREEZHALER^{MD}

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

110 mcg/50 mcg par gélule, pour inhalation

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

Association de bronchodilatateurs (bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA] et antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA]) pour inhalation orale

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

Date d'approbation initiale :
23 décembre 2013

Date de révision :
14 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273926

ULTIBRO et BREEZHALER sont des marques déposées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

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.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	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
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15

	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
	9.4 Interactions médicament-médicament	17
	9.5 Interactions médicament-aliment	21
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	21
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
	10.1 Mode d'action	21
	10.2 Pharmacodynamie	22
	10.3 Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	27
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
	14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	28
	Résultats des études : essai A2303	32
	Résultats des études : essai A2313	34
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

ULTIBRO BREEZHALER (maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium) est contre-indiqué en présence :

- d'une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- d'une hypersensibilité grave aux protéines du lait.
- Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement d'entretien à long terme antiasthmatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

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

ULTIBRO BREEZHALER n'est indiqué que dans la MPOC.

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

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.
- À l'instar d'autres médicaments pour inhalation contenant un bêta₂-agoniste, ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. Il ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments qui contiennent un BALA et/ou un AMLA, car une telle association pourrait entraîner une surdose.
- Lorsqu'il entreprend un traitement par ULTIBRO BREEZHALER, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus qui pourraient survenir durant le traitement par ULTIBRO BREEZHALER.
- Il faut informer le patient que pour tirer pleinement parti du traitement par ULTIBRO BREEZHALER, il doit prendre ce médicament régulièrement, qu'il ait ou non des symptômes de MPOC.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'ULTIBRO BREEZHALER chez les patients âgés de 18 ans et plus est l'inhalation, 1 fois/jour par voie orale, du contenu d'une gélule à 110/50 mcg au moyen de l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement surpassent les risques qui peuvent lui être associés (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Insuffisance hépatique

ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède pas de données relatives aux sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Pour inhalation seulement. **Les gélules ULTIBRO BREEZHALER ne doivent pas être avalées (voir aussi [5 SURDOSAGE](#)).**

Les gélules doivent être administrées uniquement avec l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER.

ULTIBRO BREEZHALER doit être pris à la même heure chaque jour.

Les gélules ULTIBRO BREEZHALER doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée, qui les garde à l'abri de l'humidité et de la lumière; on ne doit les retirer qu'**IMMÉDIATEMENT AVANT L'UTILISATION** (voir aussi [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) et [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

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

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

Indacatérol

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

Glycopyrronium

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

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

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

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

Conditionnement :

- Boîte de 30 gélules ULTIBRO BREEZHALER (3 plaquettes alvéolées de 10 gélules) et un inhalateur ULTIBRO BREEZHALER
- Boîte de 2 gélules ULTIBRO BREEZHALER (1 plaquette alvéolée de 2 gélules) et un inhalateur ULTIBRO BREEZHALER

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » de la section 3.

Généralités

Emploi contre-indiqué dans le traitement de l'asthme

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

Il est établi que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action peuvent accroître le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo de 28 semaines menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (salmétérol) pris 2 fois/jour à celle d'un placebo, en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient du salmétérol (13 des 13 176 patients sous salmétérol vs 3 des 13 179 témoins sous placebo; RR : 4,37; IC à 95 % : 1,25–15,34). Le risque accru de mortalité liée à l'asthme pourrait constituer un effet de classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie le maléate d'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER. Aucune étude n'a été menée pour déterminer s'il y a hausse de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par ULTIBRO BREEZHALER.

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

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

Emploi non approuvé pour le traitement des symptômes aigus

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

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

Détérioration de la MPOC

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

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

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

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. Il ne doit pas être associé à des produits dont le principe actif fait partie de la classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action ou de celle des antagonistes muscariniques à longue durée d'action, soit les classes thérapeutiques auxquelles appartiennent ses deux principes actifs (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Des effets cardiovasculaires d'importance clinique et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pour inhalation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Effets anticholinergiques

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

Aggravation du glaucome à angle fermé

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

Aggravation de la rétention urinaire

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

Cardiovasculaire

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

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

Fréquence cardiaque

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

Intervalle QT

Tout comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, la prudence est de mise lorsque l'on administre ULTIBRO BREEZHALER à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (par ex. : hypokaliémie), ou qui prennent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Médicaments qui allongent l'intervalle QTc).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Endocrinien/métabolisme

Maladies concomitantes

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

Hypokaliémie

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, qui peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Habituellement, cette baisse du potassium sérique est passagère, et il n'y a pas lieu d'administrer un supplément. En cas de MPOC sévère, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et, de ce fait, rendre le patient plus vulnérable à l'arythmie. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre ULTIBRO BREEZHALER à des patients qui sont prédisposés à des niveaux bas de potassium sérique.

Hyperglycémie

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Immunitaire

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration d'ULTIBRO BREEZHALER. S'il survient des signes de réaction allergique, en particulier un œdème angioneurotique (caractérisé entre autres par une difficulté à respirer ou à avaler et de l'enflure au niveau de la langue, des lèvres ou du visage), de l'urticaire ou une éruption cutanée, on doit mettre fin immédiatement au

traitement par ULTIBRO BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement. ULTIBRO BREEZHALER NE doit PAS être réadministré au patient qui a éprouvé une réaction d'hypersensibilité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ophtalmologique

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir Effets anticholinergiques)

Rénal

Insuffisance rénale grave

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé se situant en deçà de 30 mL/min/1,73 m²), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, ULTIBRO BREEZHALER ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques pouvant y être associés (voir [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, ULTIBRO BREEZHALER peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ULTIBRO BREEZHALER et le remplacer par un autre traitement.

Surveillance et tests de laboratoire

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER, ni sur l'emploi de l'indacatérol ou du glycopyrronium, chez la femme enceinte. On a observé une toxicité pour la reproduction, plus précisément une incidence accrue de variation du squelette chez le lapin, après l'administration d'indacatérol (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'indacatérol et/ou le glycopyrronium passent dans le lait maternel. Toutefois, on a décelé la présence d'indacatérol et de glycopyrronium (y compris de leurs métabolites) dans le lait de rates (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'emploi d'ULTIBRO BREEZHALER chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le fœtus.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Compte tenu des données existantes, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels que l'indacatérol, l'un des principes actifs d'ULTIBRO BREEZHALER, augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [1 INDICATIONS](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

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.

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

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

Données sur l'innocuité après 6 mois

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

Tableau 2 - Nombre et fréquence des effets indésirables ($\geq 1,0$ % et plus élevés que dans le groupe placebo) observés avec ULTIBRO BREEZHALER au cours de deux essais comparatifs avec placebo

Effets indésirables	Indacatérol/ glycopyrronium 110/50 mcg, 1 f.p.j. N = 699 n (%)	Placebo N = 345 n (%)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	13 (1,9)	3 (0,9)
Sinusite	11 (1,6)	2 (0,6)
Rhinite	8 (1,1)	3 (0,9)
Affections du système nerveux central		
Étourdissements	12 (1,7)	3 (0,9)
Céphalées	21 (3,0)	5 (1,4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	40 (5,7)	11 (3,2)
Douleurs oropharyngées, incluant l'irritation de la gorge	23 (3,3)	9 (2,6)
Affections gastro-intestinales		
Dyspepsie	15 (2,1)	4 (1,2)
Caries dentaires	8 (1,1)	2 (0,6)

Effets indésirables	Indacatérol/ glycopyrronium 110/50 mcg, 1 f.p.j. N = 699 n (%)	Placebo N = 345 n (%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique	7 (1,0)	1 (0,3)
Affections générales et anomalies au point d'administration		
Pyrexie [^]	15 (2,1)	5 (1,4)
Douleur thoracique	11 (1,6)	2 (0,6)
[^] Nouvel effet indésirable observé avec l'association ULTIBRO BREEZHALER, mais pas avec ses composants utilisés en monothérapie.		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Affections cardiaques : cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire

Troubles oculaires : glaucome*

Affections gastro-intestinales : sécheresse buccale

Affections générales : fatigue

Atteinte du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, myalgie

Affections du système nerveux : paresthésie

Troubles psychiatriques : insomnie

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis

Affections cutanées et sous-cutanées : prurit/éruption cutanée

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

Études de 12 mois

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

des voies respiratoires supérieures, une infection des voies respiratoires supérieures ou des manifestations hypertensives étaient plus faibles dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans le groupe placebo. En revanche, les pourcentages de patients ayant signalé une toux, une infection des voies respiratoires inférieures ou une fièvre étaient légèrement plus élevés dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant contracté une pneumonie s'est établi à 3,6 % avec ULTIBRO BREEZHALER et à 0 % avec le placebo.

Dans l'essai A2318, une étude de 12 mois visant à comparer ULTIBRO BREEZHALER (n = 1680) à l'association fluticasone/salmétérol à 500/50 mcg (n = 1682) chez des patients atteints d'une MPOC modérée à très sévère, il n'y avait pas de différences notables entre les groupes de traitement pour ce qui est des caractéristiques démographiques. L'âge moyen de la population totale était de 64,6 ans. Cette population comprenait 23,9 % de femmes, 77,7 % de Blancs et 18,4 % d'Asiatiques. Les proportions de patients que comptait chaque groupe d'âge (< 65 ans, de 65 à < 75 ans, et ≥ 75 ans) étaient semblables dans les deux groupes de traitement. De même, les pourcentages globaux de patients ayant éprouvé des effets indésirables étaient semblables dans les deux groupes (ULTIBRO BREEZHALER : 86,9 %; fluticasone/salmétérol : 89,2 %). L'effet indésirable signalé le plus souvent était l'aggravation de la MPOC, tant dans un groupe que dans l'autre (ULTIBRO BREEZHALER : 77,4 %; fluticasone/salmétérol : 81,8 %). Les autres effets indésirables qui ont été signalés fréquemment (chez > 5 % des patients de chaque groupe) étaient les suivants : rhinopharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures et infection bactérienne des voies respiratoires supérieures. Dans l'ensemble, on n'a pas relevé de différences significatives entre les groupes quant à la fréquence des effets indésirables.

Étude de 64 semaines

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

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

Populations particulières

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

Autres effets indésirables observés lors des essais cliniques : Les effets indésirables suivants n'ayant pas été répertoriés jusqu'ici chez les patients atteints de MPOC traités par ULTIBRO BREEZHALER ont été relevés dans une base de données portant sur 10 000 patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC d'intensité modérée à très sévère et au moins une dose d'ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg,

1 fois/jour). De ce nombre, 4532 patients ont été exposés à ULTIBRO BREEZHALER pendant 4 semaines (1 mois) ou pendant une plus longue période (pouvant atteindre 15 mois) : gastroentérite, hyperglycémie et diabète sucré, rhinopharyngite, palpitations, bronchospasme paradoxal, œdème périphérique, douleur aux extrémités, tachycardie, infection des voies respiratoires supérieures.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Atteinte du système immunitaire : œdème angio-neurotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions possibles entre l'indacatérol et d'autres médicaments

Bêtabloquants

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

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

Tout comme les autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste, ULTIBRO BREEZHALER, devrait être utilisé avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments qui allongent l'intervalle QT, car il risque de potentialiser l'éventuel effet de ces agents sur l'intervalle QT. Les médicaments qui allongent l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Sympathomimétiques

La prise concomitante d'autres sympathomimétiques, tels que des bêta-agonistes à courte ou à longue durée d'action (seuls ou en traitement d'association), peut potentialiser les effets indésirables d'ULTIBRO BREEZHALER (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitements provoquant une hypokaliémie

Les bêta-agonistes ont été associés à une réduction du taux sérique de potassium. La prise concomitante d'ULTIBRO BREEZHALER et de dérivés de la xanthine, de corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone) ou de diurétiques non hyperkaliémiants peut potentialiser les éventuels effets hypokaliémiants des bêta-agonistes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interactions médicamenteuses liées au métabolisme et aux transporteurs

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

Interactions possibles entre le glycopyrronium et d'autres médicaments

Anticholinergiques

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

Cimétidine ou autres inhibiteurs du transport des cations organiques

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

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

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<i>Interactions possibles entre l'indacatérol et d'autres médicaments</i>			
Bêtabloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (antagonisme des effets pulmonaires conduisant à un bronchospasme grave)	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêtabloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Corticostéroïdes	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Diurétiques non hyperkaliémisants (c.-à-d. diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques)	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Inhibiteurs de la MAO	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.

Antidépresseurs tricycliques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Anticholinergiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation de glycopyrronium en concomitance avec des anticholinergiques, quelle que soit la voie d'administration.
Sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise lors de l'utilisation d'indacatérol en concomitance avec des sympathomimétiques, quelle que soit la voie d'administration.
Inhibiteurs de la CYP3A4 et de la P-gp (transporteur d'efflux)	EC	Interaction pharmacocinétique potentielle avec les inhibiteurs de la CYP3A4	La prudence est de mise-lorsqu'on envisage d'administrer en concomitance un traitement prolongé par le kétoconazole et d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., ritonavir, indinavir, itraconazole, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, voriconazole).

Interactions possibles entre le glycopyrronium et d'autres médicaments

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

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

Le 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. Les nerfs parasympathiques sont la principale voie nerveuse de la bronchoconstriction dans les voies respiratoires, et le tonus cholinergique est la composante réversible clé de l'obstruction du débit aérien dans la MPOC. Le glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice qu'exerce l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies respiratoires, ce qui a pour effet de dilater celles-ci. Ses effets bronchodilatateurs se manifestent rapidement et persistent durant les 24 heures qui suivent son administration.

10.2 Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques secondaires

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

Effets sur la fréquence cardiaque

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

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

Intervalle QT

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

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

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

Effets sur la kaliémie et la glycémie

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

Tachyphylaxie

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'indacatérol et du glycopyrronium

	C _{max} [pg/mL]	t _½ [h]	ASC _{0-24 h} [pg*h/mL]	Clairance (CL) [L/h]	Volume de distribution (V _z) [L]
Indacatérol					
	100 (39) ^{a)}	45,5-126 ^{b)}	1150 (551) ^{a)}	18,8-23,3 ^{c)}	2360-2560 ^{c)}
Glycopyrronium					
Dose unique	146 (109) ^{g)}	52,5 (12,7) ^{d)}	n.d.	23,1 (7,46) ^{d)}	82,7 (21,7) ^{d) f)}
Doses multiples (état d'équilibre)	166 (97,3) ^{g)}	13,4 (8,02) ^{e)} 20,8 (8,61) ^{e)} 21,6 (3,24) ^{e)}	464 (213) ^{g)}	17,6 (6,4) ^{g)}	n.d.
Notes : n.d.= non déterminé; ^{a)} Moyenne arithmétique (écart-type) de l'exposition générale chez des patients atteints de MPOC traités 1 fois/jour, pendant 14/15 jours, par de l'indacatérol à 75 mcg; ^{b)} Éventail de la moyenne arithmétique des demi-vies d'élimination observées dans l'ensemble des essais cliniques; ^{c)} Détermination après l'administration d'indacatérol par voie intraveineuse; ^{d)} Détermination dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en bonne santé; ^{e)} Détermination dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de MPOC aux doses de 50, 100 et 200 mcg, respectivement; ^{f)} Volume de distribution à l'équilibre (V _{ss}), déterminé dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en bonne santé; ^{g)} Détermination chez des patients atteints de MPOC à une dose de 50 mcg.					

Après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER, les concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol et de glycopyrronium ont été atteintes dans un délai médian semblable aux délais que l'on observe lorsque ces agents sont administrés en monothérapie^{1,2}, soit environ 15 minutes et 5 minutes, respectivement.

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

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

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

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Métabolisme

Indacatérol : Après l'administration d'indacatérol radiomarqué par voie orale, la principale composante détectée dans le sérum humain a été l'indacatérol sous forme inchangée, qui représentait environ le tiers de l'ASC totale sur une période de 24 heures. Le principal métabolite décelé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé, possiblement formé via le CYP3A4. Les O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé constituaient également des métabolites présents en quantité importante. Les résultats d'études *in vitro* indiquent que l'UGT1A1 est la seule isoforme d'UGT participant à la transformation de l'indacatérol en composé O-glycuroconjugué phénolique. D'autres études ont également permis de constater que l'indacatérol est un substrat de faible affinité de la P-gp (pompe d'efflux).

Glycopyrronium : L'expérimentation *in vitro* a démontré que de multiples isoenzymes CYP contribuent à la biotransformation oxydative du glycopyrronium. Il a également été démontré *in vitro* que le glycopyrronium n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450, de l'UGT1A1 ou des transporteurs MDR1 et MRP2.

Élimination

Indacatérol : La clairance rénale est une voie d'élimination mineure (environ 2 à 6 % de la clairance systémique) de l'indacatérol présent dans l'organisme. L'indacatérol administré par voie orale a été éliminé en plus grande quantité dans les fèces que dans l'urine. Dans les fèces, l'indacatérol était présent

principalement sous forme inchangée (54 % de la dose), mais on trouvait également des métabolites d'indacatérol hydroxylé (23 % de la dose).

Le déclin de la concentration sérique d'indacatérol est multiphasique, la demi-vie terminale moyenne allant de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective de l'indacatérol accumulé après une administration répétée oscillait entre 40 et 56 heures; elle concorde avec le délai d'obtention de l'état d'équilibre, qui est d'environ 12 à 15 jours.

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

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

Le déclin de la concentration plasmatique de glycopyrronium est multiphasique, et la demi-vie terminale moyenne de cet agent est beaucoup plus longue après l'inhalation (de 33 à 57 heures) qu'après l'administration par voie intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). La courbe d'élimination laisse croire à une absorption pulmonaire soutenue et/ou au passage du glycopyrronium dans la circulation générale 24 heures et plus après l'inhalation.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : ULTIBRO BREEZHALER n'est pas indiqué chez l'enfant; par conséquent, on ne doit pas l'utiliser chez des patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : ULTIBRO BREEZHALER peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
- **Sexe** : Une analyse pharmacocinétique populationnelle des données recueillies chez des patients atteints de MPOC après l'inhalation d'ULTIBRO BREEZHALER a indiqué que l'âge, le sexe et le poids (corporel maigre) n'avaient pas d'effet significatif sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium. Le poids corporel maigre (qui tient compte à la fois du poids et de la taille) a été identifié comme étant une covariable. On a observé une corrélation négative entre l'exposition systémique et le poids corporel maigre (ou le poids corporel); cependant, on ne recommande aucune adaptation posologique en raison de l'ampleur du changement ou de la précision prédictive du poids corporel maigre.
- **Polymorphisme génétique** : On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'indacatérol selon que le génotype UGT1A1 est pleinement fonctionnel [(TA)₆, (TA)₆] ou faiblement actif [(TA)₇, (TA)₇] (génotype de la cholémie familiale, ou maladie de Gilbert). On a constaté que l'ASC et la C_{max} de l'indacatérol à l'état d'équilibre étaient multipliées par 1,2 en présence du génotype [(TA)₇, (TA)₇]; l'effet de la variation génotypique de l'UGT1A1 sur l'exposition générale à l'indacatérol est donc négligeable.
- **Origine ethnique** : L'expérience thérapeutique au sein de la population afro-américaine est limitée. Rien n'a laissé entrevoir de différence entre les sous-groupes ethniques traités par l'indacatérol. Une étude de sensibilité ethnique réalisée auprès de volontaires sains japonais et

de race blanche (caucasiens) a démontré que l'exposition reflétée par le pic plasmatique du glycopyrronium était en moyenne 80 % plus élevée dans le groupe japonais et que l'exposition systémique totale (ASC) et l'excrétion urinaire étaient aussi de 38 à 46 % plus élevées, chez les volontaires japonais que chez les volontaires de race blanche. La clairance rénale (Cl_r) était semblable dans les deux populations.

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ULTIBRO BREEZHALER à la température ambiante, entre 15 et 25 °C, et à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

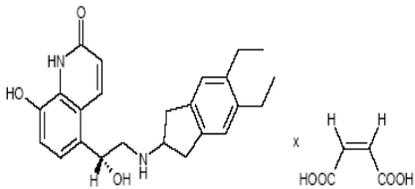
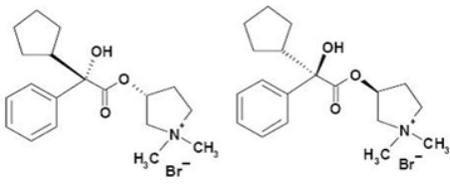
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	
Maléate d'indacatérol	Bromure de glycopyrronium
Nom chimique :	
Maléate de (R)-5-[2-(5,6-diéthylindan-2-ylamino)-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2-one	Bromure de 3-(2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétoxy)-1,1-diméthylpyrrolidinium
Formule moléculaire et masse moléculaire :	
$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$ (508,56)	$C_{19}H_{28}NO_3 Br$ Forme saline sur excipient anhydre : 398,33
Formule développée :	
	 [2S, 3R]-stéréoisomère [2R, 3S]-stéréoisomère
Propriétés physicochimiques :	
<p>L'indacatérol est l'énantiomère R pur de cette molécule.</p> <p>Le maléate d'indacatérol consiste en une forme polymorphique unique, la forme A.</p> <p>Le pH du maléate d'indacatérol en suspension dans une solution aqueuse à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante est de 4,9. Dans une solution eau-éthanol 80:20 (V/V) à 0,1 % (g/100 mL) à la température ambiante, le pH est de 5,0.</p> <p>L'intervalle de fusion de l'indacatérol est de 195 à 202 °C avec décomposition.</p>	<p>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).</p> <p>Le pH du bromure de glycopyrronium dans une solution aqueuse à 0,1 % m/V (g/100 mL) à la température ambiante est de 6,0.</p> <p>L'intervalle de fusion est de 193 à 198 °C (mais l'intervalle entre le début et la fin de la fusion ne dépasse pas 2 °C).</p> <p>Le bromure de glycopyrronium est une poudre blanche ou presque blanche. Il est aisément</p>

<p>Le maléate d'indacatérol est une poudre blanche à très légèrement grisâtre ou très légèrement jaunâtre. Le maléate d'indacatérol est aisément soluble dans le N-méthylpyrrolidone et le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le propylène glycol et le polyéthylène glycol 400, très légèrement soluble dans l'eau et l'alcool isopropylique, et presque insoluble dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, l'acétate d'éthyle et le n-octanol.</p>	<p>soluble dans l'eau, une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, le méthanol et l'éthanol (à 50 % et à 95 %), soluble dans le N,N-diméthylformamide, peu soluble dans l'éthanol (à $\geq 99,9$ %) et le propan-1-ol, légèrement soluble dans le propan-2-ol, l'octan-1-ol et l'acétonitrile, très légèrement soluble dans l'acétone, et pratiquement insoluble dans le toluène, le tétrahydrofurane et le 2-méthoxy-2-méthylpropane.</p>
--	---

INHALATEUR ULTIBRO BREEZHALER

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

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

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

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques dans la MPOC

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
A2303	Essai multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, placebo, témoin actif et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'ULTIBRO BREEZHALER dans la MPOC modérée ou sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Indacatérol : 150 mcg, 1 f.p.j. Glycopyrronium : 50 mcg, 1 f.p.j. Tiotropium (administré sans insu) : 18 mcg, 1 f.p.j. Placebo 26 semaines	Total : n = 2135 ULTIBRO BREEZHALER: n = 474 Indacatérol: n = 476 Glycopyrronium: n = 473 Tiotropium: n = 480 Placebo : n = 232	63,9 ans (40–91)	Hommes : 1610 Femmes : 525
A2313	Essai multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'ULTIBRO BREEZHALER dans la MPOC modérée ou sévère	ULTIBRO BREEZHALER : 110/50 mcg, 1 f.p.j. Fluticasone/salmétérol : 500/50 mcg, 2 f.p.j. 26 semaines	Total: n = 522 ULTIBRO BREEZHALER: n = 258 Fluticasone/salmétérol: n = 264	63,3 ans (44–87)	Hommes : 370 Femmes : 152

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

Essais cliniques sur la fonction pulmonaire

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

Plan des essais

L'essai A2303 visait à évaluer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER dans l'amélioration de la fonction pulmonaire après 26 semaines de traitement et à la comparer à celle de ses composants (indacatérol et glycopyrronium) employés en monothérapie et à celle d'un placebo. Le principal paramètre d'évaluation était le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal (23 h 15 min et 23 h 45 min en moyenne après l'administration) mesuré après l'administration du produit après 26 semaines de traitement chez les patients atteints de MPOC modérée ou sévère. Les paramètres secondaires clés étaient le score focal de l'ITD (indice transitionnel de dyspnée), le score au questionnaire SGRQ (Questionnaire sur les troubles respiratoires – Hôpital St George) et l'usage quotidien du médicament de secours après 26 semaines.

L'essai A2313 visait à comparer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER dans l'amélioration de la fonction pulmonaire (ASC_{0-12h} normalisée du VEMS) après 26 semaines de traitement à celle d'un agent de comparaison actif (Tableau 5).

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

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

En tout, 2657 sujets ont fait l'objet d'une répartition aléatoire et ont reçu le traitement qui leur avait été attribué dans les deux essais pivots (Tableau 5). Ces sujets présentaient les caractéristiques suivantes : diagnostic clinique de MPOC, âge ≥ 40 ans, antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années et degré d'obstruction des voies respiratoires modéré ou important ($30\% \leq VEMS \leq 80\%$ de la valeur théorique [essai A2303] ou $40\% \leq VEMS \leq 80\%$ de la valeur théorique [essai A2313] après la prise du salbutamol, et rapport VEMS/CVF $< 0,7$).

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

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

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

Résultats des études : essai A2303

Fonction pulmonaire

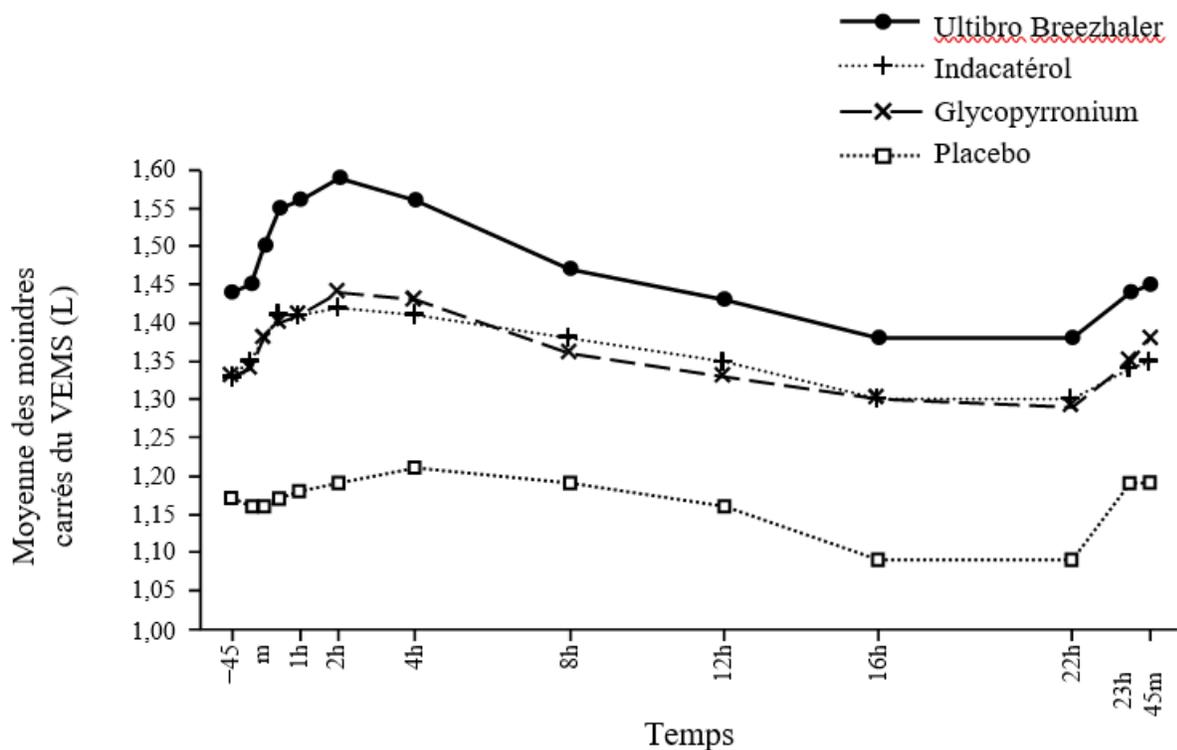
L'essai contrôlé par placebo (essai A2303) visait à comparer l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER (110/50 mcg, 1 fois/jour) à celles de l'indacatérol (150 mcg[^], 1 fois/jour), du glycopyrronium (50 mcg, 1 fois/jour) et d'un placebo (administré 1 fois/jour). À la semaine 26, l'augmentation du VEMS minimal était plus marquée dans le groupe ULTIBRO BREEZHALER que dans les groupes indacatérol à 150 mcg (différence de 70 mL; IC 95 % : 50-100 ; $p < 0,001$) et glycopyrronium à 50 mcg (différence de 90 mL; IC à 95 % : 60-110 ; $p < 0,001$), ce qui suggère que l'indacatérol et le glycopyrronium contribuent tous deux à l'amélioration de la fonction pulmonaire (Tableau 6). La différence entre ULTIBRO BREEZHALER et le placebo quant à la variation du VEMS était de 200 mL (IC à 95 % : 170-240 ; $p < 0,001$) (Tableau 6).

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

Tableau 6 – Résultats de l'essai A2303 pour le paramètre d'efficacité principal après 26 semaines de traitement par ULTIBRO BREEZHALER

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

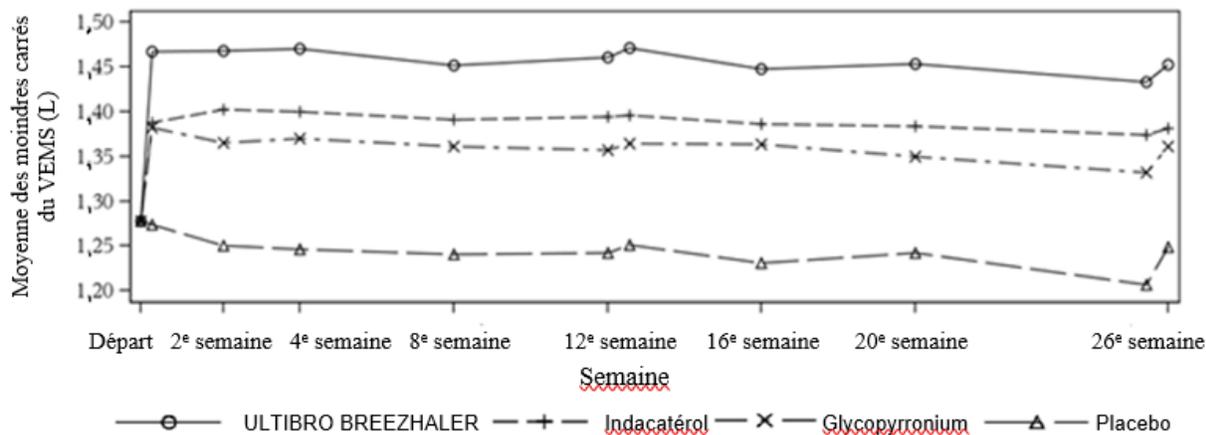
Figure 1 - Profil sur 23 h 45 min (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après 26 semaines de traitement (échantillon complet d'analyse, sous-groupe des évaluations spirométriques en série) dans l'essai A2303



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

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

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



Effets sur les symptômes

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

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

Utilisation du médicament de secours

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

Résultats des études : essai A2313

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

Essais cliniques sur les exacerbations

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

Plan des essais

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

L'essai A2318 était une étude de 52 semaines à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo, témoin actif et groupes parallèles, ayant pour but de comparer entre eux les effets d'ULTIBRO BREEZHALER à 110/50 mcg, 1 fois/jour ($n = 1680$) et de l'association fluticasone/salmétérol à 500/50 mcg, 2 f.p.j. ($n = 1682$) chez des patients atteints de MPOC modérée à très sévère (score GOLD II : 1123 patients; score GOLD III : 1954 patients; score GOLD IV : 257 patients). Le principal paramètre

d'évaluation de l'efficacité était la fréquence globale des exacerbations de MPOC (légères, modérées et sévères). Par « exacerbation de MPOC », on entendait une aggravation des symptômes nécessitant le recours à une corticothérapie par voie systémique et/ou à une antibiothérapie, ou l'hospitalisation du patient. On a jugé qu'une exacerbation était légère lorsque l'aggravation des symptômes selon les critères établis ne nécessitait pas l'administration d'une corticothérapie par voie systémique et/ou d'une antibiothérapie; modérée lorsqu'elle nécessitait le recours à une corticothérapie par voie systémique et/ou à une antibiothérapie; et sévère lorsqu'elle commandait l'hospitalisation du patient. L'étude A2318 regroupait des patients atteints de MPOC modérée à très sévère qui avaient subi au moins 1 exacerbation ayant nécessité l'administration d'une corticothérapie par voie systémique et/ou d'une antibiothérapie (19 % d'entre eux avaient subi au moins 2 exacerbations) au cours de l'année précédente, et dont le VEMS était ≥ 25 % et < 60 % de la valeur théorique après la prise d'un bronchodilatateur.

Résultats relatifs aux exacerbations

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

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

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

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

Tolérance à l'effort

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Information relative à ULTIBRO BREEZHALER

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

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

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

Tableau 7 - Toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mcg/kg/jour)	Principales observations
2 semaines avec période de récupération de 4 semaines	Rat Wistar	Inhalation	Indacatérol/ glycopyrronium 100,6/32,9 200,5/65,6 402,3/131,6 Indacatérol 479,2/0 Glycopyrronium 0/169,8	On n'a pas relevé d'effets notables liés au traitement.

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

Toxicologie générale

Indacatérol

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

Les effets de l'indacatérol observés lors des études de toxicologie chez le chien étaient essentiellement cardiovasculaires : tachycardie et allongement connexe de l'intervalle QTc, arythmie et lésions myocardiques. Ce sont là des effets pharmacologiques connus, attribuables aux propriétés bêta₂-agonistes de l'indacatérol. Les autres manifestations notées lors des études sur la toxicité de doses répétées à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain ont été une légère irritation des voies respiratoires supérieures chez le rat, qui s'est traduite par une rhinite et la présence d'altérations épithéliales dans les fosses nasales et le larynx.

Glycopyrronium

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

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

Cancérogénicité

Indacatérol

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

Glycopyrronium

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 supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain.

Génotoxicité

Indacatérol

Lors des études de génotoxicité, l'indacatérol ne s'est montré ni mutagène ni clastogène.

Glycopyrronium

Lors des études de génotoxicité, le glycopyrronium ne s'est montré ni mutagène ni clastogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Indacatérol

On n'a décelé des effets toxiques sur la fertilité, la gestation ainsi que le développement embryo-fœtal, prénatal et postnatal qu'à de fortes doses. L'indacatérol n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni le

lapin après une administration par voie sous-cutanée. Il a été démontré que l'indacatérol et ses métabolites traversent la barrière placentaire chez les rates gravides, et leur présence a été décelée dans le lait de rates.

Glycopyrronium

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. [Monographie : ONBREZ BREEZHALER]. (Gélules dosées à 75 mcg d'indacatérol [sous forme de maléate] en poudre pour inhalation). Numéro de contrôle de la présentation: 245077, Novartis Pharma Canada inc. 11 mars 2021.
2. [Monographie : SEEBRI BREEZHALER]. (Gélules dosées à 50 mcg de glycopyrronium [sous forme de bromure] en poudre pour inhalation) Numéro de contrôle de la présentation : 264064, Novartis Pharma Canada inc. 28 octobre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

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

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ULTIBRO^{MD} BREEZHALER^{MD}** 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 **ULTIBRO BREEZHALER**.

Mises en garde et précautions importantes

MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

ULTIBRO BREEZHALER doit être utilisé uniquement pour traiter la MPOC.

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

L'emploi de bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peut augmenter le risque de mortalité due à l'asthme. Lors d'une vaste étude sur l'asthme, un plus grand nombre de patients ayant utilisé un BALA (le salmétérol) ont succombé en raison de l'asthme, comparativement aux patients n'ayant pas pris de BALA. Cette observation pourrait aussi s'appliquer à **ULTIBRO BREEZHALER**.

Pour quoi **ULTIBRO BREEZHALER** est-il utilisé?

ULTIBRO BREEZHALER est un traitement d'entretien à long terme qu'on utilise une fois par jour chez l'adulte. Il peut faciliter la respiration chez les personnes qui ont des difficultés respiratoires dues à une maladie des poumons appelée *maladie pulmonaire obstructive chronique* (MPOC), qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème. Il est aussi utilisé pour réduire la probabilité de « poussée active » chez les patients atteints de MPOC qui ont déjà subi de tels événements. Une poussée active est une aggravation de votre état.

Si vous fumez, il est important de renoncer au tabac pour aider à atténuer les symptômes de votre MPOC et peut-être prolonger votre espérance de vie.

Comment **ULTIBRO BREEZHALER** agit-il?

ULTIBRO BREEZHALER contient deux ingrédients médicinaux :

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

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

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

Quels sont les ingrédients dans ULTIBRO BREEZHALER?

Ingrédients médicinaux : Maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium.

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

ULTIBRO BREEZHALER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules contenant une poudre sèche pour **inhalation** orale administrée à l'aide d'un inhalateur BREEZHALER. Chaque gélule renferme 110 mcg d'indacatérol et 50 mcg de glycopyrronium.

Ne prenez pas ULTIBRO BREEZHALER :

- si vous êtes allergique au maléate d'indacatérol, au bromure de glycopyrronium ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'ULTIBRO BREEZHALER (voir la section **Quels sont les ingrédients dans ULTIBRO BREEZHALER?**);
- pour soulager des symptômes soudains et intenses de MPOC, tels qu'un essoufflement ou une respiration sifflante d'apparition subite. Gardez toujours un inhalateur de secours à portée de la main pour traiter les symptômes qui apparaissent subitement (« poussées actives »). Si vous n'avez pas d'inhalateur de secours, demandez à votre professionnel de la santé de vous en prescrire un;
- pour le traitement de l'asthme;
- si vous êtes allergique au lactose ou si vous souffrez d'une allergie grave aux protéines du lait, car ULTIBRO BREEZHALER contient du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ULTIBRO 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;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;
- vous avez un trouble cardiaque, comme :
 - une maladie cardiaque;
 - des battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou tout problème lié aux battements cardiaques;
 - un problème appelé « allongement de l'intervalle QT »;
- vous faites de la haute pression (hypertension);
- vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou des convulsions;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde;
- vous présentez de faibles taux de potassium dans le sang;
- vous êtes diabétique;

- vous prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire;
- vous avez des problèmes touchant le foie ou les reins;
- vous présentez des problèmes aux yeux tels qu'une pression accrue dans l'œil ou un glaucome;
- vous avez des problèmes de prostate ou de vessie, ou avez des difficultés à uriner.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes aux yeux : Évitez le contact entre la poudre contenue dans la gélule ULTIBRO BREEZHALER et vos yeux. Cela pourrait provoquer de la douleur 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 (douleur oculaire due à une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil). Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Conduite automobile et utilisation de machines : ULTIBRO BREEZHALER peut causer des étourdissements ou un embrouillement de la vision. Vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner une machine si vous présentez ces symptômes.

Poussées actives de la MPOC : ULTIBRO BREEZHALER ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Ayez toujours à portée de main votre inhalateur de secours (bronchodilatateur à courte durée d'action, par exemple le salbutamol) pour soulager vos symptômes aigus. Si vous n'avez pas d'inhalateur de secours, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants. Il pourrait s'agir de signes d'une poussée active ou d'une aggravation de la MPOC :

- augmentation inhabituelle de l'intensité de l'essoufflement, de la toux, de la respiration sifflante ou de la fatigue;
- couleur, quantité ou épaisseur inhabituelles du mucus;
- sensation de serrement à la poitrine ou symptômes de rhume;
- vous avez besoin d'utiliser votre inhalateur de secours plus souvent que d'habitude;
- votre inhalateur de secours ne soulage pas vos symptômes aussi efficacement que d'habitude.

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

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

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

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

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

Comment prendre ULTIBRO BREEZHALER :

- Utilisez toujours ULTIBRO BREEZHALER exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Ne le prenez pas plus d'une fois par jour. En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de la santé.
- Le contenu de la gélule doit être inhalé une fois par jour au moyen de l'embout buccal de l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER seulement. **N'avez PAS la gélule.** L'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER est spécialement conçu pour les gélules ULTIBRO BREEZHALER et ne doit être utilisé avec **aucune** autre gélule. De même, vous ne devez pas prendre les gélules ULTIBRO BREEZHALER avec un autre dispositif d'inhalation que l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER.
- Lorsque vous commencez un nouvel emballage, utilisez le nouvel inhalateur ULTIBRO BREEZHALER fourni dans celui-ci. Jetez chaque inhalateur après 30 jours d'utilisation.
- Vous pouvez inhaler ULTIBRO BREEZHALER avant ou après avoir consommé des aliments ou des boissons.
- Conservez les gélules ULTIBRO 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 ULTIBRO BREEZHALER, assurez-vous de savoir comment utiliser et bien entretenir l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER. Lisez le **Mode d'emploi** pour obtenir des renseignements complets.
- Il est important que vous continuiez à prendre ULTIBRO BREEZHALER régulièrement même si vous vous sentez bien et n'avez aucun symptôme.

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

Dose habituelle :

Inhalez le contenu d'une gélule ULTIBRO BREEZHALER une fois par jour, de préférence à la même heure

chaque jour.

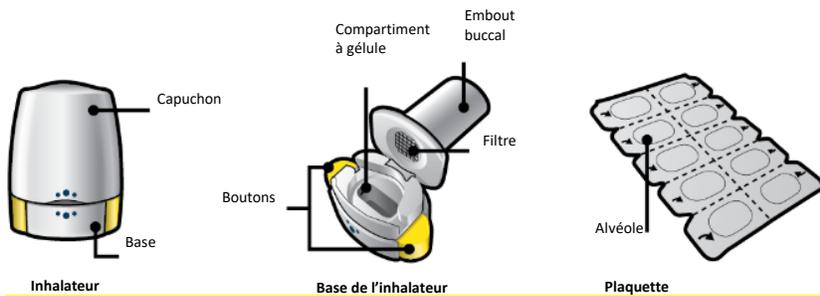
Mode d'emploi

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

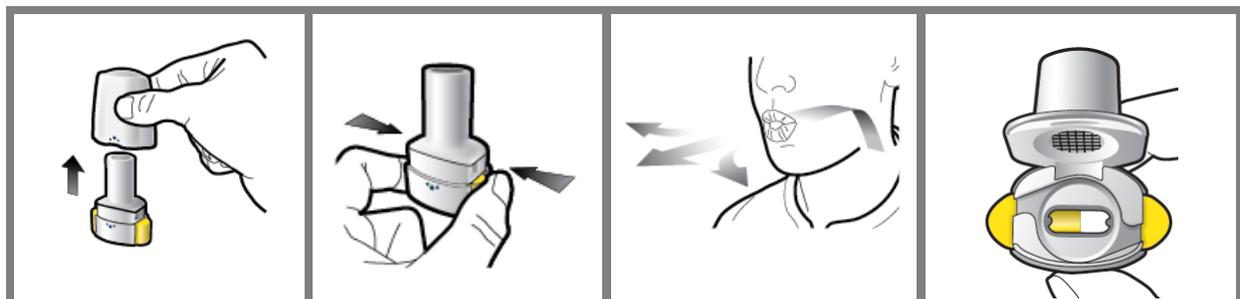
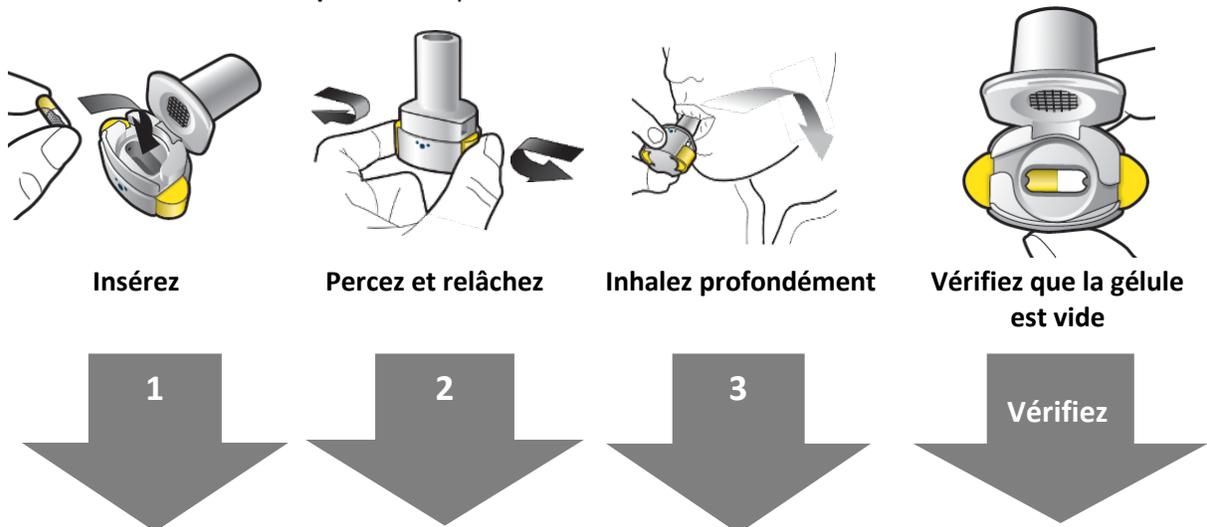
Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre professionnel de la santé.

Contenu de l'emballage ULTIBRO BREEZHALER :

- un inhalateur ULTIBRO BREEZHALER
- des plaquettes alvéolées renfermant des gélules ULTIBRO BREEZHALER à utiliser avec l'inhalateur



Veuillez lire ce **mode d'emploi** au complet avant d'utiliser l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER.



Étape 1a :
Retirez le capuchon



Étape 1b :
Ouvrez l'inhalateur



Étape 2a :
Percez la gélule une seule fois

Tenez l'inhalateur à la verticale, embout buccal 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.



Étape 2b :
Relâchez les boutons

Étape 3a :
Expirez profondément

Ne soufflez pas dans l'embout buccal.



Étape 3b :
Inhalez le médicament

Tenez l'inhalateur comme sur l'illustration.

Placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour.

N'appuyez pas sur les boutons.

Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.

Vous devriez entendre un ronronnement.

Il se peut que vous perceviez le goût du médicament.

Vérifiez que la gélule est bien vide

Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Refermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 3a à 3c.



Reste de poudre



Vide



Étape 1c :

Retirez une 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.



Étape 1d :

Insérez la gélule

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



Étape 1e :

Fermez l'inhalateur



Étape 3c :

Retenez votre souffle

Retenez votre souffle pendant au moins 5 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans difficulté.

Retirez la gélule vide

Jetez la gélule vide dans les ordures ménagères.

Refermez l'inhalateur et remettez le capuchon en place.

Renseignements importants

- Laissez toujours les gélules ULTIBRO BREEZHALER dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment même de leur utilisation.
- 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 ULTIBRO BREEZHALER pour inhaler le contenu de la gélule ULTIBRO BREEZHALER.
- N'utilisez pas l'inhalateur ULTIBRO BREEZHALER pour inhaler d'autres médicaments qu'ULTIBRO BREEZHALER.
- Ne mettez jamais de gélule dans votre bouche ou dans

l'embout buccal de l'inhalateur.

- N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons pour percer la gélule.
- Ne soufflez pas dans l'embout buccal.
- N'appuyez pas sur les boutons pendant que vous inhalez le médicament.
- Séchez-vous les mains avant de toucher aux gélules.
- Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau.
- Ne démontez jamais l'inhalateur.

Foire aux questions

Que faire si je n'entends pas l'inhalateur ronronner pendant que j'inhale le médicament?

Si vous n'entendez pas de ronronnement, il se peut que la gélule soit coincée dans le compartiment à gélule. Si cela se produit, dégagez délicatement la gélule en tapotant la base du dispositif, puis inhalez le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule?

Vous n'avez pas inhalé toute la dose de médicament. Refermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c.

J'ai toussé après l'inhalation – est-ce grave?

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.

J'ai senti des petits morceaux de gélule sur ma langue – est-ce grave?

C'est possible, mais sans danger. La gélule risque davantage de se briser en petits morceaux si on la perce accidentellement plus d'une fois.

Nettoyez l'inhalateur

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

Jetez l'inhalateur

Jetez l'inhalateur après avoir inhalé le contenu de toutes les gélules fournies dans l'emballage. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments et des inhalateurs devenus inutiles.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez inhalé une trop grande quantité d'ULTIBRO 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.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre 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 au moment prévu. Ne prenez pas deux doses le même jour.

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

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

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

- sensation de pression ou douleur aux joues et au front (symptômes possibles de sinusite, inflammation des sinus)
- écoulement nasal ou nez bouché, éternuements
- étourdissements
- maux de tête
- toux
- mal de gorge ou douleur dans la bouche
- mal d'estomac, indigestion
- nausées, vomissements, diarrhée, douleur à l'estomac
- caries dentaires
- douleur aux muscles, aux os, aux articulations, aux bras ou aux jambes
- fièvre
- difficulté à s'endormir (insomnie)
- picotements ou engourdissements
- saignements de nez
- sécheresse de la bouche
- démangeaisons/éruption cutanée
- spasmes musculaires
- fatigue
- enflure des mains, des chevilles et des pieds
- voix rauque

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres, de la bouche, de la gorge et du visage, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire			✓
Taux élevé de sucre dans le sang : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, augmentation de l'appétit accompagnée d'une perte de poids, fatigue		✓	
Rétention urinaire : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou écoulement goutte à goutte de l'urine		✓	
Infection urinaire : besoin fréquent d'uriner et douleur en urinant, besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas du ventre ou le bas du dos, urine trouble ou contenant du sang, sensation de brûlure en urinant		✓	
PEU FRÉQUENT			
Problèmes cardiaques : douleur écrasante à la poitrine accompagnée d'une transpiration accrue			✓
Palpitations : battements cardiaques anormalement rapides ou irréguliers	✓		
Douleur à la poitrine		✓	
Symptômes de bronchospasme paradoxal (rétrécissement soudain des voies respiratoires après la prise d'ULTIBRO BREEZHALER) : sensation de serrement de la poitrine associé à de la toux, à un essoufflement et à une respiration sifflante juste après la prise d'ULTIBRO BREEZHALER			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes oculaires : élévation de la pression dans les yeux ou aggravation de ce symptôme, douleur ou gêne oculaire, vision trouble passagère, perception de halos de couleurs vives autour des lumières, rougeur des yeux			✓
Gastroentérite (inflammation de l'estomac et de l'intestin) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements		✓	
INCONNU			
Faible taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse et spasmes musculaires, malaise généralisé		✓	
Œdème angioneurotique (gonflement des tissus sous-cutanés) : difficulté à respirer, enflure de la langue, des lèvres, du visage, de la gorge, des mains et des pieds, et des organes génitaux, enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées et des vomissements			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un 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 courrier, 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 ULTIBRO BREEZHALER à la température ambiante, entre 15 et 25 °C.

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

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

L'inhalateur doit toujours être jeté après 30 jours.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ULTIBRO 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) et 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 : 14 septembre 2023

ULTIBRO et BREEZHALER sont des marques déposées.