

TOLÉRANCE ET BON USAGE - SEEBRI® BREEZHALER®

• Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé pour le traitement des symptômes aigus.

Seebri Breezhaler est un traitement continu au long cours qui doit être administré régulièrement une fois par jour et non en traitement de secours pour soulager les symptômes d'un épisode de bronchospasme aigu.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration de Seebri Breezhaler. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, notamment angioedème (difficultés à respirer ou à déglutir, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), urticaire ou réaction cutanée, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Bronchospasme paradoxal

Il n'a pas été observé de bronchospasme paradoxal dans les études cliniques conduites avec Seebri Breezhaler. Cependant, des bronchospasmes paradoxaux pouvant engager le pronostic vital, ont été observés avec d'autres traitements administrés par voie inhalée. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effet anticholinergique

Seebri Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Seebri Breezhaler et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Insuffisance rénale sévère

Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASCt) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m²) ou en phase terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.

Patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires

Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (QTc >450 ms pour les hommes ou >470 ms pour les femmes) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée chez ces patients et Seebri Breezhaler devra être utilisé avec prudence.

Excipients

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

• Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de Seebri Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.

Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été réalisée, il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente lors de l'administration concomitante de Seebri Breezhaler avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de la BPCO, incluant les

bronchodilatateurs sympathomimétiques, les méthylxanthines, et les corticoïdes oraux ou inhalés.

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22% l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23% la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

L'administration concomitante de glycopyrronium et d'indacatérol (un agoniste bêta-2-adrénergique) par voie inhalée n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique entre les 2 médicaments.

• Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Seebri Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Le glycopyrronium ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le bromure de glycopyrronium est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) sont excrétés dans le lait de la rate allaitante.

L'utilisation du glycopyrronium pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques encourus pour le nourrisson.

Fertilité

Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

• Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté.

Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Nasopharyngite ¹	Fréquent
Rhinite	Peu Fréquent
Cystite	Peu Fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu Fréquent
Angioedème ²	Peu Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie	Peu Fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée ³	Fréquent
Hypoesthésie	Peu Fréquent
Affections cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu Fréquent
Palpitations	Peu Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Congestion au niveau des sinus	Peu Fréquent
Toux productive	Peu Fréquent
Irritation de la gorge	Peu Fréquent
Epistaxis	Peu Fréquent
Dysphonie ²	Peu Fréquent
Bronchospasme paradoxal ²	Fréquence inconnue
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse buccale	Fréquent
Gastro-entérite	Fréquent
Nausées ²	Peu Fréquent
Vomissements ^{1,2}	Peu Fréquent
Dyspepsie	Peu Fréquent
Caries dentaires	Peu Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Peu Fréquent
Prurit ²	Peu Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleurs musculo-squelettiques ^{1,2}	Fréquent
Douleurs des extrémités	Peu Fréquent
Douleur thoracique musculo-squelettique	Peu Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Infection urinaire ³	Fréquent
Dysurie	Peu Fréquent
Rétention urinaire	Peu Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Sensation de fatigue	Peu Fréquent
Asthénie	Peu Fréquent

1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois

2) Des cas ont été observés depuis la commercialisation de Seebri Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée ce qui rend impossible l'estimation précise de la fréquence de survenue de cet effet indésirable. Par conséquent, la fréquence de survenue présentée a été calculée à partir des données issues des essais cliniques.

3) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement

Description spécifique des effets indésirables :

Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,2% avec Seebri Breezhaler versus 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% versus 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% versus 0,9%.

La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

• **Surdosage**

Des doses élevées de glycopyrronium pourraient entraîner des signes et symptômes anticholinergiques pour lesquels un traitement symptomatique serait indiqué.

Une intoxication aiguë par ingestion accidentelle de gélules de Seebri Breezhaler est peu probable compte tenu de la faible biodisponibilité orale (environ 5%).

Après administration intraveineuse de 150 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 120 microgrammes de glycopyrronium) chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale ont été environ 50 fois et 6 fois supérieures à la concentration maximale et à l'exposition totale qui ont été atteintes à l'état d'équilibre avec la dose de Seebri Breezhaler recommandée (44 microgrammes une fois par jour) et ont été bien tolérées.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Seebri® Breezhaler®.