

## MONOGRAPHIE

**Fr** TUDORZA® GENUAIR®

bromure d'aclidinium en poudre sèche pour inhalation orale

400 mcg de bromure d'aclidinium par dose mesurée

Bronchodilatateur

(antagoniste muscarinique à longue durée d'action)

Covis Pharma GmbH.  
Grafenauweg 12, 6300 Zug  
Switzerland  
[www.covispharma.com](http://www.covispharma.com)

Date de préparation :  
12 SEPT 2022

Importé par:

Innomar Strategies Inc.  
3430 Superior Court  
Oakville, Ontario  
L6L 0C4 Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 266599

TUDORZA® et le logo sont des marques déposées d'Almirall, S.A., utilisées sous licence par Covis Pharma GmbH.

GENUAIR® est une marque déposée du groupe AstraZeneca, utilisée sous licence par Covis Pharma GmbH.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	14
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
TOXICOLOGIE .....	22
BIBLIOGRAPHIE .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>29</b>

# TUDORZA® GENUAIR®

bromure d'aclidinium en poudre sèche pour inhalation orale

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Inhalation orale	Poudre pour inhalation/bromure d'aclidinium 400 mcg	Lactose monohydraté (qui contient une protéine de lait)

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TUDORZA GENUAIR (bromure d'aclidinium) est indiqué comme traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

TUDORZA GENUAIR **n'est pas** indiqué pour soulager une détérioration aiguë de la MPOC.

#### **Personnes âgées (≥ 70 ans) :**

TUDORZA GENUAIR peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 70 ans et plus.

#### **Enfants et adolescents (< 18 ans) :**

TUDORZA GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de TUDORZA GENUAIR n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les patients présentant une hypersensibilité au bromure d'aclidinium ou à tout autre composant de TUDORZA GENUAIR (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### **Ne doit pas être utilisé dans le traitement des symptômes aigus**

TUDORZA GENUAIR est un traitement d'entretien à long terme à prise biquotidienne et n'est pas indiqué pour le traitement initial de crises aiguës de bronchospasme, c.-à-d. comme traitement de secours.

Lorsqu'on amorce le traitement par TUDORZA GENUAIR, on doit aviser les patients qui ont utilisé régulièrement (p. ex. quatre fois par jour) un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action qu'ils doivent interrompre l'utilisation régulière de ces médicaments et qu'ils ne doivent les utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

Le professionnel de la santé qui prescrit TUDORZA GENUAIR doit aussi fournir au patient un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action afin de traiter les symptômes de MPOC survenant de façon aiguë malgré l'utilisation biquotidienne régulière de TUDORZA GENUAIR.

#### **Détérioration de la MPOC**

Un traitement par TUDORZA GENUAIR ne doit pas être amorcé en cas de détérioration aiguë de la MPOC pouvant menacer le pronostic vital. L'utilisation de TUDORZA GENUAIR n'est pas appropriée dans de telles conditions.

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit quelques jours, voire davantage. Si TUDORZA GENUAIR ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta<sub>2</sub>-agoniste pour inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être 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 de TUDORZA GENUAIR au-delà de la posologie recommandée ne convient pas dans ces situations.

#### **Usage excessif**

TUDORZA GENUAIR ne doit pas être utilisé plus fréquemment que deux fois par jour ni à des doses plus élevées que celles recommandées. TUDORZA GENUAIR ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action étant donné qu'une telle association n'a pas été étudiée et en raison du risque de surdose.

## **Effet sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines**

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets du traitement sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. La survenue de céphalées ou de vision trouble peut influencer sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

## **Effets anticholinergiques**

Comme pour les autres anticholinergiques, TUDORZA GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire.

### ***Aggravation du glaucome à angle fermé***

TUDORZA GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex. douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos ou images colorées associés à des yeux rougis par la congestion des conjonctives et l'œdème de la cornée). Recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît. Des gouttes myotiques utilisées seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

### ***Aggravation de la rétention urinaire***

TUDORZA GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col de la vessie (p. ex. mictions difficiles ou douloureuses). Recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

## **Réactions d'hypersensibilité immédiate**

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de TUDORZA GENUAIR. Si une telle réaction se produit, il faut cesser immédiatement le traitement par TUDORZA GENUAIR et envisager d'autres traitements. Étant donné que la formule développée de l'aclidinium est semblable à celle de l'atropine, il faut surveiller de près la survenue de réactions similaires d'hypersensibilité à TUDORZA GENUAIR chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'atropine.

## **Carcinogénèse et mutagénèse**

Données sur les animaux seulement (voir la section TOXICOLOGIE).

## **Respiratoire**

### **Bronchospasme paradoxal**

Comme avec tout autre médicament administré par inhalation, TUDORZA GENUAIR peut causer un bronchospasme paradoxal. Si cela se produit, le traitement par TUDORZA GENUAIR doit être interrompu et d'autres traitements doivent être envisagés.

### **Effets cardiovasculaires**

On peut observer des effets cardiovasculaires tels que des arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire et tachycardie) après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques. Les patients ont été exclus des essais cliniques dans les cas suivants : survenue d'un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois ou survenue d'une angine de poitrine instable; diagnostic récent d'arythmie cardiaque au cours des 3 derniers mois; ou hospitalisation au cours des 12 derniers mois en raison d'une insuffisance cardiaque des classes fonctionnelles III et IV selon la New York Heart Association. Leur exclusion était nécessaire car le mode d'action anticholinergique pouvait avoir une incidence sur ces affections. Dans certains cas, le traitement pourrait devoir être interrompu.

TUDORZA GENUAIR devrait être utilisé avec précaution chez ces patients.

### **Cas particuliers**

**Grossesse** : Il n'y a aucune donnée disponible sur l'utilisation de TUDORZA GENUAIR chez les femmes enceintes.

Des effets indésirables sur le développement chez les rates et les lapines ont seulement été observés lorsque l'exposition au bromure d'aclidinium était beaucoup plus élevée que l'exposition maximale au bromure d'aclidinium chez l'humain. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, TUDORZA GENUAIR ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques (voir TOXICOLOGIE).

**Allaitement** : Il n'existe aucune donnée clinique obtenue auprès de mères allaitant exposées à TUDORZA GENUAIR. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de petites quantités de bromure d'aclidinium et/ou de ses métabolites dans le lait de rates allaitant ainsi qu'une diminution du poids des petits. TUDORZA GENUAIR ne devrait donc être utilisé par les mères allaitant que si les bienfaits prévus pour la femme l'emportent sur les risques pour le nourrisson (voir TOXICOLOGIE).

**Travail et accouchement** : L'effet de TUDORZA GENUAIR sur le travail et l'accouchement est inconnu. TUDORZA GENUAIR ne devrait donc être utilisé au cours du travail et de l'accouchement que si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

**Personnes âgées (≥ 70 ans)** : TUDORZA GENUAIR peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 70 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale relative à

l'innocuité ou à l'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes atteints de MPOC. L'excrétion rénale du bromure d'acéclidinium est très faible (< 0,1 %) et la clairance rénale ne joue donc qu'un rôle mineur dans la clairance totale du bromure d'acéclidinium à partir du plasma. Les concentrations plasmatiques du bromure d'acéclidinium ne varient pas significativement en fonction de l'âge chez les patients atteints de MPOC (40 à 59 ans vs  $\geq 70$  ans).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** TUDORZA GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

On s'attend à ce que les effets indésirables de TUDORZA GENUAIR s'apparentent à ceux des autres antagonistes muscariniques; ces effets indésirables peuvent comprendre des effets cardiovasculaires (arythmies auriculaires et tachycardie), des troubles oculaires (p. ex. vision trouble), des troubles gastro-intestinaux (p. ex. sécheresse de la bouche), une rétention urinaire et des réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'innocuité et la tolérabilité de TUDORZA GENUAIR ont été évaluées dans un essai de 6 mois et deux essais de 3 mois contrôlés par placebo chez des patients atteints de MPOC. Dans ces essais, 636 patients atteints de MPOC ont été traités par TUDORZA GENUAIR à la dose recommandée de 400 mcg deux fois par jour. Parmi ceux-ci, 367 patients ont été traités par TUDORZA GENUAIR pendant 3 mois et 269, pendant 6 mois. Les patients présentant une maladie cardiaque instable, un allongement de l'intervalle QT, un glaucome à angle fermé, une hyperplasie de la prostate symptomatique ou une obstruction du col de la vessie ont été exclus de ces études.

Dans l'ensemble, 5,1 % des patients ayant reçu le placebo et 4,6 % des patients ayant reçu TUDORZA GENUAIR à 400 mcg ont abandonné les études prématurément en raison d'effets indésirables. Les données regroupées de ces essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients atteints de MPOC ont montré que les effets indésirables signalés le plus souvent avec TUDORZA GENUAIR étaient les céphalées (6,6 %) et la rhinopharyngite (5,5 %), et qu'aucune d'entre elles n'était grave ou n'a mené à l'abandon du traitement. L'incidence des effets indésirables anticholinergiques comme la sécheresse de la bouche était faible (0,8 % chez les patients traités par TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour vs 0,6 % chez les patients sous placebo).

### **Effets indésirables signalés dans les essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le [tableau 1](#) résume les effets indésirables courants survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients du groupe TUDORZA GENUAIR dans le cadre des trois essais cliniques contrôlés par placebo où la fréquence observée chez les patients du groupe TUDORZA GENUAIR dépassait celle observée chez les patients du groupe placebo.

**Tableau 1 Effets indésirables (% de patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo**

Effets indésirables	Traitement	
	TUDORZA GENUAIR (N = 636) n (%)	Placebo (N = 640) n (%)
<b>Système corporel</b>		
Manifestation		
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	17 (2,7)	9 (1,4)
Mal de dent	7 (1,1)	5 (0,8)
Vomissements	7 (1,1)	3 (0,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Sinusite	11 (1,7)	5 (0,8)
Rhinite	10 (1,6)	8 (1,2)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Chute	7 (1,1)	3 (0,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	42 (6,6)	32 (5,0)
<b>Troubles respiratoires</b>		
Rhinopharyngite	35 (5,5)	25 (3,9)
Toux	19 (3,0)	14 (2,2)

***Parmi les autres effets indésirables qui sont survenus dans le groupe TUDORZA GENUAIR à une fréquence < 1 %, notons :***

*Troubles cardiaques* : insuffisance cardiaque

*Troubles oculaires* : vision trouble

*Troubles gastro-intestinaux* : gêne abdominale, sécheresse de la bouche

*Infections et infestations* : candidose, abcès dentaire

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : diabète

*Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrose*

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie*

### **Essais sur l'innocuité à long terme**

L'innocuité de TUDORZA GENUAIR a été étudiée dans deux essais de longue durée à double insu et un essai ouvert de longue durée menés chez des patients atteints de MPOC modérée à grave dont les périodes de traitement variaient de 40 à 52 semaines. Dans ces essais, 1 005 patients ont été traités par TUDORZA GENUAIR à la dose recommandée de 400 mcg deux fois par jour. Les effets indésirables signalés dans les essais sur l'innocuité à long terme étaient semblables à ceux qui sont survenus dans les essais de 3 à 6 mois contrôlés par placebo.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Étant donné que ces effets indésirables sont volontairement rapportés de manière spontanée au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

En plus des effets indésirables liés au médicament observés dans les essais cliniques, on a rapporté les effets indésirables suivants après la commercialisation de TUDORZA GENUAIR :

- Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, stomatite
- Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, réactions d'hypersensibilité
- Troubles du système nerveux : étourdissements
- Troubles rénaux et urinaires : dysurie, rétention urinaire
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Des études *in vitro* laissent croire que le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au métabolisme par le cytochrome P450 (CYP450) est limité. Par conséquent, aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec TUDORZA GENUAIR.

Le bromure d'aclidinium en inhalation a été administré en concomitance avec d'autres médicaments contre la MPOC, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines et des stéroïdes en inhalation et par voie orale, sans signe clinique d'interactions médicamenteuses.

### **Interactions médicament-médicament**

Il existe un potentiel d'effets additifs avec des médicaments anticholinergiques utilisés en concomitance. Par conséquent, il faut éviter l'administration concomitante de

TUDORZA GENUAIR avec d'autres médicaments contenant des agents anticholinergiques, car cela pourrait entraîner l'augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'aclidinium à dose thérapeutique ne devrait pas causer d'interactions avec les médicaments substrats de la glycoprotéine P ou avec les médicaments métabolisés par des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) et des estérases.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Le médecin appelé à traiter des patients atteints de MPOC qui fument devrait en premier lieu leur recommander de cesser de fumer et leur offrir des conseils à cette fin, peu importe le portrait clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire la bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou l'emphysème. L'abandon du tabac apporte des bienfaits spectaculaires sur le plan symptomatique; de plus, il a été démontré que cette mesure confère un avantage sur le plan de la survie.
- Comme TUDORZA GENUAIR n'a pas fait l'objet d'études chez les nourrissons et les enfants, il ne devrait pas être administré chez les personnes de ce groupe d'âge.

### **Posologie recommandée**

La dose recommandée est d'une inhalation de 400 mcg de bromure d'aclidinium deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

### **Posologie dans les cas particuliers**

**Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

**Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

**Enfants et adolescents :** TUDORZA GENUAIR ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

### **Administration**

TUDORZA GENUAIR doit être administré deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, par inhalation orale.

Afin d'assurer l'administration adéquate de TUDORZA GENUAIR, le médecin ou un autre professionnel de la santé qualifié devrait montrer au patient comment utiliser le dispositif d'inhalation GENUAIR (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS; Comment utiliser TUDORZA GENUAIR).

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il faut sauter la dose oubliée.

### **SURDOSAGE**

Des doses élevées de bromure d'aclidinium peuvent entraîner des signes et symptômes anticholinergiques.

Toutefois, des doses uniques inhalées pouvant atteindre 6 000 mcg de bromure d'aclidinium ont été administrées à des volontaires sains sans entraîner d'effets indésirables anticholinergiques généraux. En outre, aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé chez les sujets sains après un traitement de 7 jours à raison d'une dose biquotidienne de bromure d'aclidinium pouvant atteindre 800 mcg.

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

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

Le bromure d'aclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (AMLA, aussi appelé anticholinergique) administré par un nouvel inhalateur de poudre sèche multidose pour le traitement d'entretien de patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Des études précliniques ont démontré que le bromure d'aclidinium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques. Il exerce un pouvoir similaire sur chacun des cinq récepteurs muscariniques retrouvés chez l'homme ( $M_1$  à  $M_5$ ), mais au point de vue de sa cinétique, il démontre une affinité plus forte pour le récepteur  $M_3$ . Le bromure d'aclidinium séjourne longtemps sur les récepteurs  $M_3$  et les résultats des études précliniques et des premières études cliniques chez des sujets sains indiquent que le bromure d'aclidinium fournit une protection liée à la dose et de longue durée (plus de 24 heures) contre la bronchoconstriction.

Chez l'humain, le muscle lisse des voies respiratoires porte des récepteurs  $M_1$ ,  $M_2$  et  $M_3$ . Les récepteurs  $M_1$  sont présents dans les ganglions parasympathiques des voies respiratoires et y facilitent la neurotransmission. Les récepteurs  $M_1$  sont faiblement exprimés dans les glandes sous-muqueuses des voies respiratoires humaines. Les récepteurs  $M_2$  présents sur les fibres musculaires lisses ne semblent pas jouer un rôle direct dans la contraction. On sait que les récepteurs  $M_3$  postsynaptiques sont connus pour médier la contraction du muscle lisse des voies respiratoires ainsi que la sécrétion de mucus, ce qui en fait une cible importante en vue de soulager les symptômes de MPOC. Par conséquent, l'action principale des antagonistes muscariniques dans les voies respiratoires est la bronchodilatation et la diminution de la sécrétion de mucus par l'intermédiaire du blocage des effets causés par l'acétylcholine dans le système nerveux parasympathique.

Selon des études non cliniques *in vitro* et *in vivo*, le bromure d'aclidinium entraîne une inhibition rapide, liée à la dose et de longue durée de la bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine en raison de sa forte affinité ( $K_i$  : 0,12 nM) et de sa longue durée de séjour (demi-vie de 29 heures) sur les récepteurs muscariniques  $M_3$  humains. En outre, le bromure d'aclidinium est rapidement hydrolysé en deux principaux métabolites inactifs.

### **Pharmacodynamie**

TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour a augmenté de 124 à 133 mL le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) au cours des 12 heures suivant son administration le matin et le soir par rapport au départ. L'effet était évident dans les 30 minutes suivant la première dose. Une bronchodilatation maximale a été obtenue dans les 1 à 3 heures suivant l'administration de la dose, avec des augmentations moyennes maximales du VEMS de 227 à 268 mL à l'état d'équilibre par rapport au départ. Les effets bronchodilatateurs de TUDORZA GENUAIR se sont maintenus pendant un an.

### **Électrophysiologie cardiaque**

Aucun effet sur l'intervalle QTc, sur la durée du complexe QRS ou sur la fréquence cardiaque n'a été observé quand le bromure d'aclidinium (200 mcg ou 800 mcg) a été administré une fois par jour pendant 3 jours à des sujets sains ( $n = 68$ /traitement) dans le cadre d'une étude approfondie de l'effet sur l'intervalle QT, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles.

En outre, aucun effet cliniquement significatif de TUDORZA GENUAIR n'a été observé sur le rythme cardiaque mesuré à partir d'enregistrements par appareil Holter sur 24 heures après 3 mois de traitement chez 336 patients (164 patients parmi ceux-ci ont reçu TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour).

### **Pharmacocinétique**

**Tableau 2**      **Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bromure d'aclidinium**

$C_{max}$ (pg/mL) <sup>1</sup>	ASC <sub>(0-12)</sub> (pg*h/mL) <sup>1</sup>	$t_{1/2}$ (h) <sup>2</sup>	Clairance totale (L/h) <sup>3</sup>
224 (94)	482 (121)	13,6 (9,11)	170 (60,5)

Données présentées sous forme de moyenne arithmétique ( $\bar{E}$ -T)

<sup>1</sup>Valeur à l'état d'équilibre après l'inhalation de doses de 400 mcg deux fois par jour par des patients atteints de MPOC;

<sup>2</sup>État d'équilibre après l'inhalation d'une dose de 400 mcg le matin par des patients atteints de MPOC;

<sup>3</sup>Administration intraveineuse à des sujets sains.

On a montré que la pharmacocinétique du bromure d'aclidinium est linéaire et indépendante du temps à l'intérieur de la marge thérapeutique.

Puisque le bromure d'aclidinium agit localement dans les poumons et est rapidement décomposé dans le plasma, il n'y a aucune relation directe entre sa pharmacocinétique générale et sa pharmacodynamie.

**Absorption :** Le bromure d'aclidinium est rapidement absorbé au niveau du poumon, atteignant les concentrations plasmatiques maximales dans les 5 minutes suivant l'inhalation chez des sujets sains, et normalement dans les 15 premières minutes chez des patients atteints de MPOC. La fraction de la dose inhalée qui atteint la circulation générale sous forme de bromure d'aclidinium inchangé est faible, soit moins de 5 % (< 5 %). La faible biodisponibilité absolue s'explique par le fait que le bromure d'aclidinium (intra-pulmonaire ou dégluti) subit une hydrolyse importante avant et pendant son passage dans la grande circulation.

Les niveaux plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteints dans les 7 jours suivant l'administration biquotidienne.

**Distribution :** Chez les sujets sains, le dépôt pulmonaire atteignait environ 30 % de la dose mesurée. La plus grande partie de la dose (55 %) était déposée dans le tractus gastro-intestinal.

La liaison aux protéines plasmatiques du bromure d'aclidinium mesurée *in vitro* correspondait probablement à la liaison des métabolites aux protéines en raison de l'hydrolyse rapide du bromure d'aclidinium dans le plasma. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques atteignait 66 à 87 % dans le cas du métabolite acide et 12 à 26 % dans le cas du métabolite alcool. L'albumine est la protéine plasmatique principale qui se lie au bromure d'aclidinium.

Le volume de distribution du bromure d'aclidinium est d'environ 300 L après l'administration intraveineuse de 400 mcg chez l'humain. Des études chez le rat ont montré qu'il est peu probable que le bromure d'aclidinium traverse la barrière hémato-encéphalique.

**Métabolisme :** Le bromure d'aclidinium est rapidement et largement hydrolysé en ses dérivés alcool et acide inactifs sur le plan pharmacologique. L'hydrolyse se produit par voie chimique (non enzymatique) et par voie enzymatique par l'intermédiaire des estérases, la butyrylcholinestérase étant la principale estérase humaine en cause. Les concentrations plasmatiques du métabolite acide sont approximativement 100 fois plus élevées que celles du métabolite alcool et de la substance active inchangée après l'inhalation.

Le métabolisme par les enzymes du CYP450 joue un rôle mineur dans la clairance métabolique totale du bromure d'aclidinium.

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'aclidinium à dose thérapeutique ou ses métabolites ne sont ni inhibiteurs ni inducteurs des enzymes du CYP450 et n'inhibent pas les estérases (carboxylestérase, acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase). Des études *in vitro* ont montré qu'ils ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs de la glycoprotéine-P.

**Élimination :** Après inhalation de la poudre sèche, la demi-vie effective estimée est d'environ 10 heures.

La clairance totale était d'environ 170 L/h après l'administration d'une dose par voie intraveineuse à des sujets sains, avec une variabilité interindividuelle de 36 %. Après administration intraveineuse de 400 mcg de bromure d'aclidinium radiomarqué à des sujets

sains, environ 1 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de bromure d'aclidinium intact. Jusqu'à 65 % de la dose a été éliminée dans l'urine sous forme de métabolites et jusqu'à 33 % dans les fèces sous forme de métabolites.

Après inhalation de 200 mcg et de 400 mcg de bromure d'aclidinium par des sujets sains ou des patients atteints de MPOC, l'excrétion urinaire de bromure d'aclidinium intact était très faible (environ 0,1 % de la dose administrée), indiquant que le rôle de la clairance rénale dans la clairance totale du plasma est mineur.

### **Cas particuliers et états pathologiques**

**Enfants :** La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant.

**Personnes âgées :** Le profil pharmacocinétique du bromure d'aclidinium et de ses principaux métabolites a été évalué auprès de 12 patients âgés (70 ans ou plus) atteints de MPOC comparativement à une cohorte de 12 patients plus jeunes atteints de MPOC (âgés de 40 à 59 ans) auxquels le bromure d'aclidinium à 400 mcg a été administré par inhalation pendant 3 jours. Lors d'une comparaison entre les deux groupes, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée quant à l'exposition générale au médicament (ASC et  $C_{max}$ ). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme le bromure d'aclidinium est métabolisé principalement par clivage chimique et enzymatique dans le plasma, il est très peu probable que l'insuffisance hépatique modifie l'exposition générale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique et de MPOC.

**Insuffisance rénale :** Les répercussions de la maladie rénale sur la pharmacocinétique du bromure d'aclidinium ont été étudiées chez 18 sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. L'exposition générale (ASC et  $C_{max}$ ) au bromure d'aclidinium et à ses principaux métabolites après l'inhalation de doses uniques de 400 mcg de bromure d'aclidinium était similaire entre les groupes. Aucun ajustement de la dose ni aucune surveillance supplémentaire ne sont nécessaires chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance rénale.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

TUDORZA GENUAIR doit être conservé à l'intérieur de la pochette scellée jusqu'au début de la période d'administration et utilisé dans les 90 jours suivant l'ouverture de la pochette.

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

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque dose de TUDORZA GENUAIR contient 400 mcg de bromure d'aclidinium. Cette dose correspond à une dose délivrée (la dose quittant l'embout buccal) de 375 mcg de bromure d'aclidinium équivalant à 322 mcg d'aclidinium.

Chaque dose contient du lactose monohydraté (qui contient une protéine du lait).

TUDORZA GENUAIR est une poudre blanche ou quasi blanche dans un inhalateur blanc avec un indicateur de doses intégré et un bouton d'administration vert.

Le produit est offert comme suit :

Boîte contenant un inhalateur avec 30 doses mesurées.

Boîte contenant un inhalateur avec 60 doses mesurées.

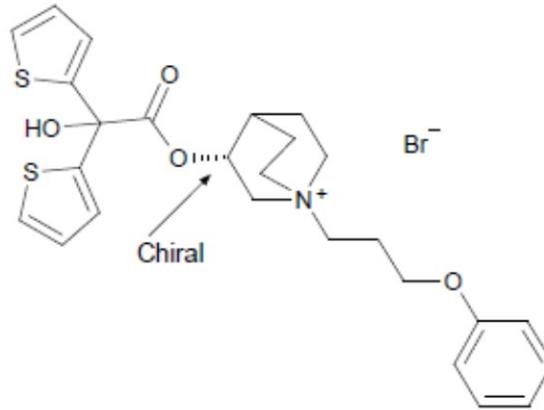
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

---

<b>Dénomination commune :</b>	bromure d'aclidinium
<b>Nom chimique :</b>	bromure de (3 <i>R</i> )-3-[(hydroxy)di(thiophén-2-yl)acétyloxy]-1-(3-phénoxypropyl)-1λ <sup>5</sup> -azabicyclo[2.2.2] octane-1-ylum
<b>Nom de code :</b>	
<b>Formule moléculaire et masse moléculaire :</b>	Formule moléculaire : C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Br Masse moléculaire : 564,56
<b>Formule développée :</b>	



**Propriétés physicochimiques :** Poudre blanche ou quasi blanche, avec un point de fusion entre 224 et 229 °C.

Le bromure d'aclidinium est modérément soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane et le toluène. Il est très légèrement soluble (< 1 mg/mL) dans les acides faibles (0,1 M) et les solutions tampons à des valeurs de pH acides. Le bromure d'aclidinium est légèrement dégradé dans les solutions acides et complètement dégradé dans les solutions basiques de pH supérieur à 9.

---

## ESSAIS CLINIQUES

### Essais cliniques déterminants

#### Aspects démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité de TUDORZA GENUAIR (bromure d'aclidinium) a été établie dans le cadre de trois essais cliniques déterminants à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (un essai de 6 mois [essai A] et deux essais de 3 mois [essais B et C]). Au total, 1 933 patients de 40 ans et plus ayant reçu un diagnostic de MPOC stable modérée à grave (présentant un VEMS après bronchodilatation  $\geq 30$  % et  $< 80$  % de la valeur normale prédite) et ayant des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années ont été inscrits à l'étude. Alors que dans le cadre des essais A et B les caractéristiques initiales étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement, un déséquilibre important des caractéristiques initiales a été observé entre les groupes de traitement de l'essai C. Les patients du groupe placebo étaient atteints d'une MPOC moins grave que celle des patients du groupe traité par le bromure d'aclidinium à 400 mcg (le pourcentage de patients atteints d'une MPOC grave était de 37 % dans le groupe placebo et de 54 % dans le groupe traité par le bromure d'aclidinium à 400 mcg).

**Tableau 3**      **Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la MPOC**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
Essai A M/34273/34	Multicentrique, contrôlée par placebo, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles	Bromure d'aclidinium à 400 mcg ou 200 mcg deux fois par jour Inhalation orale Durée de 6 mois	400 mcg n = 269 200 mcg n = 277 Placebo n = 273	62,4 ans (41 à 84 ans)	Hommes : 67,4 % Femmes : 32,6 %
Essai B LAS-MD-33	Multicentrique, contrôlée par placebo, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles	Bromure d'aclidinium à 400 mcg ou 200 mcg deux fois par jour Inhalation orale Durée de 3 mois	400 mcg n = 190 200 mcg n = 184 Placebo n = 185	64,3 ans (40 à 89 ans)	Hommes : 53,0 % Femmes : 47,0 %
Essai C LAS-MD-38A	Multicentrique, contrôlée par placebo, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles	Bromure d'aclidinium à 400 mcg ou 200 mcg deux fois par jour Inhalation orale Durée de 3 mois	400 mcg n = 177 200 mcg n = 182 Placebo n = 182	62,8 ans (40 à 84 ans)	Hommes : 53,2 % Femmes : 46,8 %

Le principal critère d'évaluation dans les trois études était la variation par rapport au départ du VEMS matinal avant l'administration de la dose à la semaine 12 comparativement au placebo. Les autres variables d'efficacité comprenaient les suivantes : la variation par rapport au départ

du VEMS maximal à la fin de l'étude; la qualité de vie liée à la santé évaluée en utilisant le questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*); l'indice TDI (*Transition Dyspnea Index*); l'utilisation de médicaments de secours; les symptômes de MPOC (notés au moyen d'un journal électronique du patient); et le VEMS évalué à différents moments au cours de la période de traitement.

## Résultats

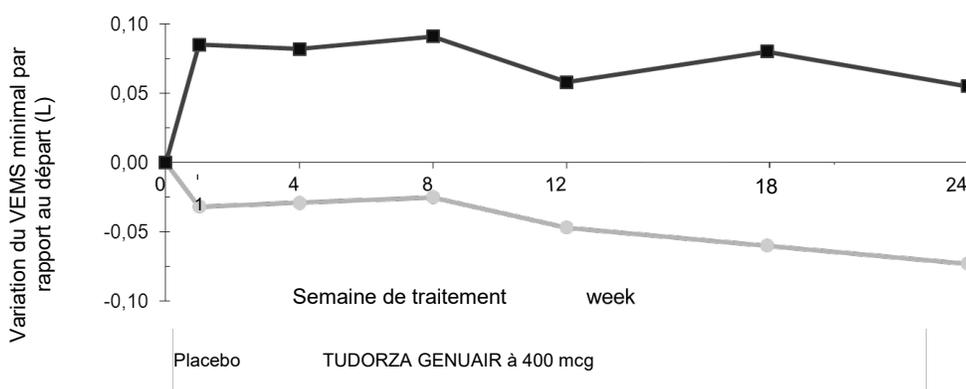
L'inhalation de TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour par des patients atteints d'une MPOC modérée à grave a entraîné une augmentation significative sur le plan statistique du VEMS de 72 à 124 mL, comparativement au placebo dans chacune des études (tableau 4).

**Tableau 4** Variation du VEMS minimal (L) à la semaine 12 par rapport au départ

Groupe de traitement	N	Départ	Variation par rapport au départ	Différence de traitement par rapport au placebo		
		Moyenne (É-T)	Variation de la moyenne des moindres carrés (ET)	Moyenne des moindres carrés	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>
<b>Essai A</b>						
Bromure d'aclidinium à 400 mcg	269	1,51 (0,53)	0,058 (0,0015)	0,105	0,79, 0,14	< 0,0001
Placebo	273	1,50 (0,49)	-0,047 (0,0015)	--	--	--
<b>Essai B</b>						
Bromure d'aclidinium à 400 mcg	190	1,35 (0,51)	0,099 (0,015)	0,124	0,08, 0,16	< 0,0001
Placebo	185	1,38 (0,56)	-0,025 (0,015)	--	--	--
<b>Essai C</b>						
Bromure d'aclidinium à 400 mcg	177	1,25 (0,52)	0,064 (0,016)	0,072	0,03, 0,12	0,001
Placebo	182	1,46 (0,52)	-0,008 (0,015)	--	--	--

É-T = écart-type, ET = erreur type. La valeur *p*, la moyenne des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95 % ont été obtenus à partir d'un modèle d'ANCOVA avec la variation du VEMS minimal par rapport au départ comme réponse, avec le groupe de traitement et le sexe comme facteurs et avec le VEMS minimal initial et l'âge comme covariables.

**Figure 1** Variation du VEMS minimal par rapport au départ (L) par visite (essai A)



Dans tous les essais, l'augmentation moyenne du VEMS après 30 minutes variait de 124 à 133 mL par rapport au départ après la première dose (jour 1). Une bronchodilatation maximale a été obtenue dans les 1 à 3 heures suivant l'administration de la dose, avec des augmentations moyennes maximales du VEMS de 230 à 270 mL à l'état d'équilibre par rapport au départ. Les effets de TUDORZA GENUAIR sur les paramètres de fonction pulmonaire étaient évidents au jour 1 et sont demeurés uniformes au cours des périodes de 3 et 6 mois (figure 1).

Les effets de TUDORZA GENUAIR sur la dyspnée et l'état de santé propre à la maladie ont été évalués dans l'essai A au moyen de l'indice TDI (*Transition Dyspnea Index*) et du questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), respectivement.

Après 24 semaines de traitement par TUDORZA GENUAIR, la variation moyenne de la cote focale à l'indice TDI par rapport au départ était de 1,9 pour TUDORZA GENUAIR vs 0,9 pour le placebo, soit une différence de 1,0 unité (IC à 95 % : 0,43 à 1,57). Un plus grand nombre de patients traités par TUDORZA GENUAIR ont présenté une augmentation de la cote focale à l'indice TDI supérieure à la différence minimale importante sur le plan clinique de 1 unité, comparativement au placebo (56,9 % vs 45,5 %).

Après 24 semaines de traitement, la différence moyenne entre TUDORZA GENUAIR et le placebo quant au score total au QRSG était de -4,6 unités (IC à 95 % : -6,84 à -2,42). Un plus grand nombre de patients traités par TUDORZA GENUAIR ont présenté une amélioration du score total au SGRQ supérieure à la différence minimale importante sur le plan clinique de 4 unités, comparativement au placebo (57,3 % vs 41 %).

Les patients traités par TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour ont eu besoin d'une plus petite quantité de médicaments de secours que ceux traités par le placebo.

## **Essais cliniques à l'appui**

### **Tolérance à l'effort**

Une étude de tolérance à l'effort de trois semaines, à répartition aléatoire, avec permutation et contrôlée par placebo a été menée chez 112 patients atteints de MPOC. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation par rapport au départ de la durée d'endurance à l'effort limitée par les symptômes au cours d'une épreuve sur bicyclette ergométrique à un rythme de travail constant à 75 % de la capacité d'effort maximale après trois semaines de traitement. Les résultats de l'étude ont montré que TUDORZA GENUAIR améliorait de manière statistiquement significative la durée d'endurance à l'effort de 58,5 secondes (IC à 95 % = 9 à 108; p = 0,021) comparativement au placebo. TUDORZA GENUAIR a également réduit de manière statistiquement significative l'hyperinflation pulmonaire au repos et a procuré une amélioration de la capacité inspiratoire et une atténuation de la dyspnée durant l'effort (échelle de Borg), comparativement au placebo.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Le bromure d'aclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques M<sub>3</sub> réversible et à longue durée d'action avec un début d'action rapide. La bronchoconstriction provoquée par

l'acétylcholine et la sécrétion de mucus sont médiées par les récepteurs M<sub>3</sub> des cellules du muscle lisse et des glandes sous-muqueuses des voies respiratoires, respectivement. Ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans la pathologie des voies respiratoires dans la MPOC.

Le bromure d'aclidinium présentait de fortes affinités pour chacun des cinq récepteurs muscariniques humains, avec des constantes d'affinité de 0,09, 0,1, 0,12, 0,25 et 0,16 nM pour les récepteurs M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> et M<sub>5</sub>, respectivement. Le temps d'occupation (demi-vie) du récepteur M<sub>3</sub> par le bromure d'aclidinium était de 29,2 heures. Les rapports cinétiques M<sub>3</sub>/M<sub>2</sub> et M<sub>3</sub>/M<sub>1</sub> avec le bromure d'aclidinium étaient de 6,3 et de 4,2.

Dans des études *in vivo*, le bromure d'aclidinium administré par inhalation (30 à 1 000 mcg/mL) a inhibé la bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine (Ach) administrée par voie intraveineuse à des cobayes sous anesthésie (valeurs de CE<sub>50</sub> : 140 mcg/mL; début d'action : 30 min). La bronchoconstriction était dépendante de la dose à tous les points dans le temps étudiés. Dans ce modèle, la durée d'action (délai avant que la bronchoconstriction maximale après 1 h soit réduite de 50 % [t<sub>1/2</sub>]) était de 29 h.

Les effets de longue durée du bromure d'aclidinium, se caractérisant par une inhibition pouvant atteindre 87 % du bronchospasme provoqué par l'acétylcholine, étaient semblables à ceux observés lorsque le bromure d'aclidinium était administré en aérosol à des chiens Beagle (5 mcg/kg).

Le bromure d'aclidinium est métabolisé rapidement en LAS34823 (le métabolite alcool) et en LAS34850 (le métabolite acide) par hydrolyse enzymatique et chimique. L'affinité des deux principaux métabolites avec les récepteurs muscariniques n'est pas significative.

## **Pharmacologie clinique**

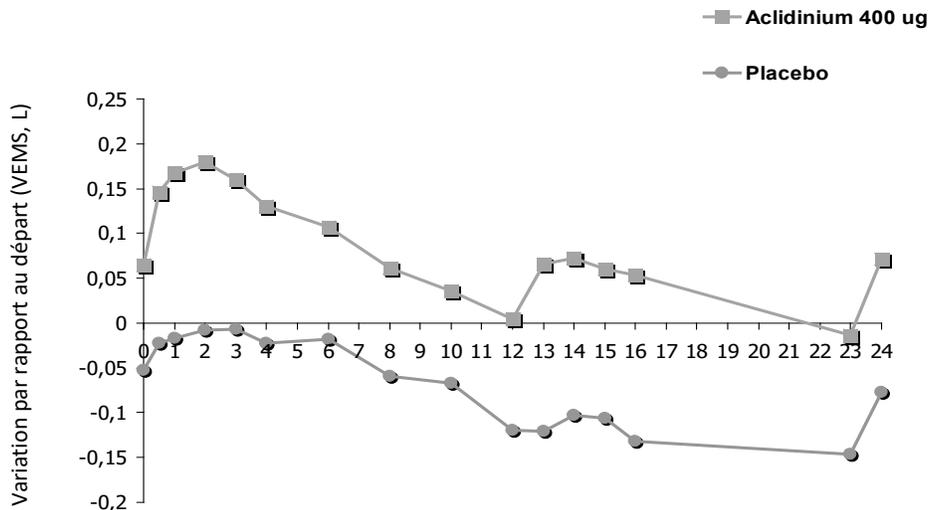
### **Profil de bronchodilatation sur 24 heures**

Le profil de bronchodilatation sur 24 heures et l'efficacité bronchodilatatrice nocturne de TUDORZA GENUAIR à 400 mcg deux fois par jour (n = 171) comparativement au placebo (n = 85) et au bromure de tiotropium à 18 mcg une fois par jour (n = 158) ont été évalués chez des patients atteints d'une MPOC modérée à grave dans une étude de six semaines à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, avec groupes parallèles et contrôlée par placebo et par un agent de comparaison actif.

Après 6 semaines de traitement, le bromure d'aclidinium à 400 mcg deux fois par jour a procuré une augmentation significativement plus élevée sur le plan statistique de la variation moyenne ajustée par rapport au départ du VEMS normalisé (ASC<sub>0-24</sub>) comparativement au placebo (p < 0,0001), la différence moyenne ajustée par rapport au placebo étant de 150 mL (IC à 95 % = 94 à 205 mL). De même, après 6 semaines de traitement par le bromure d'aclidinium à 400 mcg deux fois par jour a procuré une augmentation significativement plus élevée sur le plan statistique de la variation moyenne ajustée par rapport au départ du VEMS normalisé (ASC<sub>12-24</sub>) comparativement au placebo (p < 0,0001), la différence moyenne ajustée par rapport au placebo étant de 160 mL (IC à 95 % = 103 à 217 mL).

Après 6 semaines de traitement, le bromure d'acélinium à 400 mcg deux fois par jour a procuré des augmentations plus élevées de la variation moyenne ajustée par rapport au départ du VEMS comparativement au placebo (figure 2). L'amélioration de la fonction pulmonaire par rapport au départ a été maintenue pendant 24 heures, tant le jour 1 que la semaine 6.

**Figure 2** Variation des paramètres du VEMS par rapport au départ à la semaine 6 du traitement : population ITT



### Pharmacologie liée à l'innocuité

Des études pharmacologiques sur l'innocuité ont montré que les effets généraux, principalement reliés à la pharmacologie du bromure d'acélinium en tant qu'anticholinergique, sont très limités. Chez la souris, le rat, le cobaye et le chien, le bromure d'acélinium n'a aucun effet significatif selon divers profils d'innocuité sur les plans cardiovasculaire, respiratoire, rénal et urinaire, gastro-intestinal, immunitaire et du système nerveux central.

Les données sur la distribution, tirées d'études d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) utilisant du bromure d'acélinium radiomarqué, ont montré que les concentrations de radioactivité au niveau du cerveau étaient faibles, indiquant que ni le bromure d'acélinium, ni ses métabolites ne traversent la barrière hémato-encéphalique dans une mesure significative.

Des études précliniques ont montré que l'augmentation de la fréquence cardiaque constitue le principal effet hémodynamique du bromure d'acélinium. Dans des études d'inhalation menées chez le chien, le bromure d'acélinium a augmenté la fréquence cardiaque de 20 % à 50 % et a modifié certains paramètres de l'électrocardiogramme (légers raccourcissements des intervalles PQ et QT ou légères augmentations de l'amplitude des ondes P). Les variations de la fréquence cardiaque et des paramètres électrocardiographiques étaient observées 2 heures après l'exposition au médicament, mais elles se résorbaient habituellement 24 heures après l'administration de la dose. Des effets similaires ont été notés

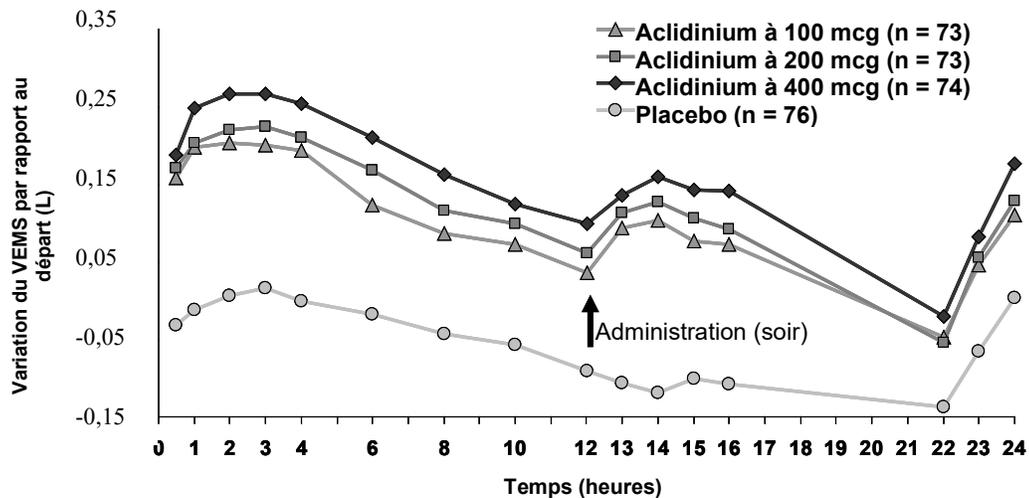
chez des chiens éveillés quand le bromure d'aclidinium était administré par différentes voies (p. ex. intraveineuse et sous-cutanée).

## **Pharmacodynamie**

### **Essai de détermination des doses multiples**

Selon un essai croisé à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et par traitement actif sur des périodes de traitement de 7 jours mené auprès de 79 patients atteints de MPOC, l'effet sur le VEMS minimal et le VEMS mesuré en série chez les patients traités par le bromure d'aclidinium administré à 100 mcg et 200 mcg deux fois par jour était inférieur à celui observé chez les patients traités par le bromure d'aclidinium à 400 mcg deux fois par jour.

**Figure 3** Variation dans le temps du VEMS à la semaine 1 par rapport au départ



## **TOXICOLOGIE**

Un programme complet d'études toxicologiques a été mené sur l'administration du bromure d'aclidinium par inhalation ainsi que par voies orale, sous-cutanée et intraveineuse.

### **Toxicité à dose unique**

Les études de toxicité à dose unique ont montré que les valeurs de DL<sub>50</sub> étaient supérieures à 2 000 mg/kg chez les rongeurs après administration par voie orale. Aucun résultat défavorable n'a été observé dans le cadre de l'étude de toxicité à dose unique inhalée pouvant atteindre 3,7 à 3,8 mg/kg menée chez le rat. Dans une étude de toxicité à dose unique administrée par voie intraveineuse, seuls des cas isolés de hérissément des poils et de congestion des poumons ont été observés chez le rat avec des doses pouvant atteindre 1,2 mg/kg.

### **Toxicité à doses répétées**

La toxicité à doses répétées a été étudiée chez la souris, le rat et le chien pendant 2 à 39 semaines après inhalation et administration par voies orale, intraveineuse et sous-

cutanée. La plupart des modifications *in vivo* et sur le plan morphologique étaient directement ou indirectement attribuables aux effets anticholinergiques du produit. Parmi les observations faites chez le rat, on comptait la mydriase, la diminution de la salivation causant des problèmes de déglutition et des séquelles comprenant la suffocation (et peu fréquemment la mort). Des modifications histologiques associées à l'irritation du nasopharynx et des voies respiratoires ont été observées chez le rat dans le cadre d'études d'inhalation. Sur le plan pathologique, des anomalies ont été observées dans les glandes de Harder, mais ces observations ne sont pas directement pertinentes dans l'évaluation du risque chez l'humain, car ces glandes ne sont pas présentes chez l'humain.

Chez le chien, des effets cardiovasculaires réversibles comptaient parmi les principales observations faites après inhalation ou administration par voie orale. Ces effets comprenaient l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'agitation et des modifications ophtalmiques (kératites et conjonctivites mineures).

Dans les études de toxicité chronique chez le rat et le chien, les doses sans effet nocif observé (DSENO) étaient respectivement d'environ 7 et 8 fois celles de la dose quotidienne recommandée chez l'humain, d'après l'ASC des concentrations de bromure d'aclidinium.

**Tableau 5 Toxicité subchronique et chronique (études de base)**

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Principales observations
13 semaines	Souris B6 C3F1	Inhalation	0 (lactose), 0,20, 0,61, 2,5	Réduction du gain de poids à 2,5 mg/kg/jour. DSENO : 0,61 mg/kg/jour.
28 jours	Rat Sprague-Dawley	Inhalation	0 (lactose), 0,16, 2,1, 4,0	Aucun décès ou signe clinique. Les observations pathologiques obtenues dans les glandes de Harder (coloration brune, dilatation des acini, dépôts de porphyrine et hypertrophie) n'ont pas été considérées comme étant directement pertinentes dans l'évaluation du risque chez l'humain, car ces glandes ne sont pas présentes chez l'humain. La fréquence ou la gravité de la prolifération des cellules caliciformes des cavités nasales et du nasopharynx et des macrophages dans les alvéoles du poumon (en l'absence d'inflammation) à toutes les doses observées ont été considérées comme un problème mineur sur le plan toxicologique. DSENO : 0,16 mg/kg/jour.

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Principales observations
26 semaines avec rétablissement pendant 6 semaines	Rat Wistar	Inhalation	0 (air), 0 (lactose), 0,09, 0,46, 2,4	1, 7 et 3 rats décédés (groupes traités avec une dose faible, moyenne et élevée, respectivement); réduction liée à la dose du poids corporel; réduction de la consommation d'aliments dès le début de l'étude; réduction de la salivation et spasme œsophagien subséquent accompagné d'aliments résiduels au niveau du larynx et de l'œsophage. Poumon comme principal organe cible (dépôts d'hémossidérine); dépôts de porphyrine dans les glandes de Harder pour les groupes traités avec une dose moyenne ou élevée; hypertrophie modérée des acini dans les glandes parotides (groupes traités avec une dose faible, moyenne ou élevée). DSENO : Non établie.
26 semaines avec rétablissement pendant 6 semaines	Rat Wistar (étude à doses répétées)	Inhalation	0 (lactose), 0,01, 0,035, 0,082, 0,20	7 et 2 rats décédés dans les groupes traités avec 0,082 et 0,20 mg/kg/jour, respectivement; réduction liée à la dose du poids corporel; réduction de la consommation d'aliments dès le début de l'étude aux doses de 0,082 et 0,20 mg/kg/jour; réduction de la salivation et spasme œsophagien subséquent accompagné d'aliments résiduels au niveau du larynx et de l'œsophage. Poumon, glandes de Harder et glandes parotides comme principaux organes cibles (poumons : dépôts d'hémossidérine; glandes de Harder : dépôts de porphyrine; glandes parotides : hypertrophie modérée des acini dans les groupes traités avec 0,082 et 0,20 mg/kg/jour) DSENO : 0,035 mg/kg/jour.
4 semaines	Chien Beagle	Inhalation	0 (air), 0,125, 1,0, 2,0	Réduction de la consommation d'aliments, diminution du gain de poids, augmentation transitoire de la fréquence cardiaque et augmentation du poids des glandes salivaires observée aux doses de 1 et 2 mg/kg/jour. Ces modifications n'étaient pas associées à des effets morphologiques à l'examen histopathologique. DSENO : 2 mg/kg/jour.
39 semaines avec rétablissement pendant 8 semaines	Chien Beagle	Inhalation	0 (lactose), 0,031, 0,225, 1,662 (jusqu'au jour 33) / 0,81 (à partir du jour 43)	Décès ou euthanasie de 3 chiens mâles dans le groupe traité avec 1,662 mg/kg/jour; réduction subséquente de la dose à 0,81 mg/kg/jour; agitation considérée comme principal signe clinique dans le groupe traité avec la dose élevée; réduction de la production de larmes et augmentation de la fréquence cardiaque aussi notées dans les groupes traités avec 0,225 et 1,662/0,81 mg/kg/jour. DSENO : 0,225 mg/kg/jour.

DSENO = dose sans effet nocif observé

## **Génotoxicité**

Les résultats de l'essai bactérien *in vitro* sur la mutation génique ainsi que l'essai *in vitro* sur le locus du gène de la thymidine kinase dans des cellules de lymphome murin en présence d'activation métabolique se sont révélés positifs quand le bromure d'aclidinium a été soumis à ces tests. Cependant, les résultats se sont révélés négatifs d'après le test du micronoyau *in vivo* sur des cellules de souris et le test de synthèse d'ADN non programmée *in vivo/in vitro* sur des hépatocytes de rat.

## **Carcinogénicité**

Des études d'inhalation sur deux ans ont été menées chez la souris et le rat pour évaluer le potentiel carcinogène du bromure d'aclidinium. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez le rat et la souris à des doses cibles de bromure d'aclidinium pouvant atteindre 0,20 et 2,4 mg/kg/jour, respectivement (environ 6 et 55 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'ASC des concentrations de bromure d'aclidinium et de ses métabolites).

## **Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement**

Les effets du bromure d'aclidinium sur la fertilité et sur la période allant du développement embryonnaire précoce à l'implantation, au développement embryo-fœtal et au développement pré- et post-natal ont été étudiés. Le bromure d'aclidinium a compromis plusieurs indices de fertilité et de performance reproductive (augmentation du délai précédant l'accouplement, diminution du taux de conception, diminution du nombre de corps jaunes, augmentation des pertes avant l'implantation avec diminution subséquente du nombre d'implantations et d'embryons vivants) tant chez les rats mâles que femelles auxquels il était administré à des doses supérieures ou égales à 0,8 mg/kg/jour (environ 9 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain d'après l'ASC des concentrations de bromure d'aclidinium et de ses métabolites). Ces effets indésirables sur la fertilité ont été observés en présence de toxicité paternelle, comme le montrent les cas de mortalité et la diminution du poids corporel. Cependant, aucun effet n'a été observé sur l'indice d'accouplement et sur le nombre de spermatozoïdes et leur morphologie. Les évaluations de la fertilité effectuées séparément (mâles traités accouplés avec des femelles non traitées; femelles traitées accouplées avec des mâles non traités) n'ont montré aucun effet sur les rats mâles et femelles aux doses de 1,9 et de 0,8 mg/kg/jour, respectivement (environ 20 et 9 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'ASC des concentrations de bromure d'aclidinium et de ses métabolites).

**Tableau 6 Études de toxicité portant sur le développement, la période périnatale et postnatale et la fertilité ainsi que sur la reproduction en général**

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Principales observations
Toxicité sur la fertilité et la reproduction en général (segment I)	Rat Wistar	Inhalation	0 (lactose), 0,39/0,40, 0,99/0,96, 3,1/2,4 (deux fois par jour)	Effets pendant la période périnatale : 1 rat mâle, 3 rats mâles ainsi que 2 rats mâles et 1 rat femelle sont morts (doses faible, moyenne et élevée, respectivement); les valeurs de poids corporel et de consommation d'aliments étaient généralement diminuées à toutes les doses étudiées. Effets sur la fertilité et la reproduction : augmentation du délai précoïtal et des pertes avant l'implantation; diminution du taux de conception, du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons. DSENO (fertilité chez les mâles) : 0,96 mg/kg/jour (deux fois par jour). DSENO (fertilité chez les femelles) : 0,40 mg/kg/jour (deux fois par jour).
Développement embryo-fœtal (segment II)	Rat Wistar	Inhalation	0 (lactose), 0,39, 0,88, 2,51 (deux fois par jour)	Effets maternels : réduction de la consommation d'aliments à toutes les doses étudiées. Effets sur le fœtus : réduction du poids corporel fœtal à toutes les doses étudiées. DSENO (fœtale) : n'a pas pu être déterminée. DSENO (maternelle) : n'a pas pu être déterminée. Aucun effet tératogène n'a été observé à des doses atteignant 2,51 mg/kg/jour (deux fois par jour).
Étude de toxicité périnatale et postnatale (segment III)	Rat Wistar	Inhalation	0 (lactose), 0,018, 0,20, 1,9	Effets maternels : réductions liées à la dose du poids corporel et de la consommation d'aliments au cours de la gestation; réduction de la consommation d'aliments dans les groupes traités avec 0,2 et 1,9 mg/kg/jour au cours de la lactation; aucun effet sur les paramètres maternels de reproduction. Effets postnataux : réduction du poids corporel des petits aux doses de 0,2 et 1,9 mg/kg/jour. DSENO (chez la mère et les petits) : 0,018 mg/kg/jour. DSENO (capacité des petits de première génération à la reproduction) : 1,9 mg/kg/jour.

Développement embryo-fœtal (segment II)	Lapin himalayen	Inhalation	0 (lactose), 0,20, 0,57, 1,79 (deux fois par jour)	Effets maternels : réduction du poids corporel aux doses de 0,57 et 1,79 mg/kg/jour et réduction de la consommation d'aliments à toutes les doses étudiées. Effets sur le fœtus : Aucun effet lié au traitement. DSENO (fœtale): 1,79 mg/kg/jour. DSENO (maternelle) : n'a pas pu être déterminée.
Développement embryo-fœtal (segment II)	Lapin himalayen	Orale	0, 150, 300, 600	Effets maternels : 2 lapines du groupe traité avec 600 mg/kg/jour trouvées mortes aux jours 19 et 21 de gestation; diminution de la consommation d'aliments à toutes les doses étudiées, mais aucun effet sur le poids corporel ou sur les paramètres de la reproduction. Effets sur le fœtus : diminutions liées à la dose du poids corporel à 300 mg/kg/jour et plus; aucun effet sur les viscères ou sur le squelette. DSENO (fœtale): 150 mg/kg/jour. DSENO (maternelle) : 150 mg/kg/jour.

DSENO = dose sans effet nocif observé

### **Tolérance locale**

Le bromure d'aclidinium ne causait pas d'irritation cutanée chez le lapin et les études *in vivo* de tolérance locale sur les yeux de lapin ont montré l'apparition réversible de rougeurs de la conjonctive accompagnées de mydriase. Selon un essai mené sur des ganglions lymphatiques de souris à des sites spécifiques, le bromure d'aclidinium n'était pas un sensibilisateur. Le potentiel de sensibilisation du bromure d'aclidinium a été étudié chez le rat et le cobaye et n'a montré aucun effet.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Beier J, Kirsten A, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C *et al.* Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*. 2013; 10:411-522.
2. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Garcia Gil E, Caracta C. One-Year Extension Study of ACCORD COPD 1: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Aclidinium Bromide in Patients with COPD. 2013; 10:1-11.
3. Jones PW, Singh D, Bateman ED *et al.* Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012; 40(4):830-6. Publié en ligne le 22 mars 2012.
4. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF *et al.* Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. Avril 2012;9(2):90-101. Publié en ligne le 9 février 2012.
5. Rennard SL, Scanlon PD, Ferguson GT, Rekada L, Maurer BT, Garcia Gil E, Caracta CF. ACCORD COPD II: A randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. Publié en ligne avant impression le 2 octobre 2013. *Clin Drug Investig*. 2013; 33(12):893-904.

## IMPORTANT : À LIRE

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

## **Fr** TUDORZA® GENUAIR®

bromure d'aclidinium en poudre sèche pour inhalation orale

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TUDORZA GENUAIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TUDORZA GENUAIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nuisible même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

#### Raison d'utiliser ce médicament

TUDORZA GENUAIR est utilisé à long terme pour aider à dégager les voies respiratoires des adultes présentant des problèmes respiratoires causés par une maladie pulmonaire qu'on appelle maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

#### Effets de ce médicament

La substance active de TUDORZA GENUAIR est le bromure d'aclidinium, qui appartient à une classe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Les bronchodilatateurs aident à ouvrir les voies respiratoires en provoquant le relâchement des muscles qui les entourent. Ainsi, une plus grande quantité d'air peut entrer dans les poumons et en sortir, ce qui facilite la respiration des patients atteints de MPOC et aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas TUDORZA GENUAIR :

- si vous êtes allergique au bromure d'aclidinium ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- si vous présentez des symptômes soudains et graves de MPOC (ce qu'on appelle une «exacerbation» de MPOC), comme un essoufflement soudain ou une respiration sifflante. Votre médecin pourrait vous donner un autre médicament à utiliser au besoin en cas de problèmes respiratoires soudains.

#### Ingrédient médicamenteux

bromure d'aclidinium

#### Ingrédients non médicamenteux

lactose monohydraté

#### Formes pharmaceutiques

Poudre sèche pour inhalation orale : 400 mcg de bromure d'aclidinium. L'inhalateur peut contenir 30 ou 60 doses mesurées.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser TUDORZA GENUAIR, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- prenez des médicaments tels que des gouttes pour les yeux ou tout médicament en vente libre;
- avez eu des problèmes cardiaques récemment;
- avez des problèmes aux yeux comme le glaucome, une douleur aux yeux ou une vision trouble, ou si vous voyez des halos autour des lumières ou voyez des images colorées;
- présentez une augmentation du volume de la prostate, des difficultés à uriner ou de la douleur en urinant;
- avez une allergie grave aux protéines du lait. Consultez votre médecin en cas de doute;
- avez eu des allergies à l'atropine ou à des médicaments connexes, par exemple l'ipratropium, le tiotropium ou l'oxitropium;
- avez des allergies à des aliments ou à des médicaments.

TUDORZA GENUAIR ne devrait pas être pris plus de deux fois par jour. Ne dépassez pas la dose prescrite.

Si vous consultez tout autre médecin, dentiste ou pharmacien, n'oubliez pas de les informer que vous prenez ce médicament.

Arrêtez de prendre TUDORZA GENUAIR et obtenez immédiatement des soins médicaux :

- si vous présentez une sensation d'oppression à la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'administration de ce médicament. Il peut s'agir de signes d'un bronchospasme.

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Évitez de conduire ou d'utiliser des machines, si vous avez une vision trouble ou des maux de tête.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou pharmacien de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Avisez votre médecin si vous utilisez ou avez utilisé des médicaments similaires pour traiter vos problèmes respiratoires, c'est-à-dire des médicaments contenant du tiotropium, de l'ipratropium ou du glycopyrronium. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. L'utilisation de TUDORZA GENUAIR avec ces médicaments n'est pas recommandée.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Veillez à toujours utiliser TUDORZA GENUAIR en suivant exactement les directives de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est d'une inhalation deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.
- Utilisez TUDORZA GENUAIR même si vous n'avez pas de problèmes respiratoires ou d'autres symptômes de MPOC.
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en discuter d'abord avec votre médecin.
- Vous pouvez utiliser TUDORZA GENUAIR n'importe quand avant ou après la prise d'aliments ou de boisson.

### Dose habituelle pour adultes

La dose recommandée est d'une inhalation deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

La dose recommandée peut être utilisée chez les patients âgés et chez les patients souffrant de problèmes rénaux ou hépatiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

### Surdose

Si vous pensez que vous avez utilisé plus de TUDORZA GENUAIR que vous n'auriez dû, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez une dose de TUDORZA GENUAIR, inhalez la dose dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### Mode d'emploi

**Avant d'utiliser l'inhalateur TUDORZA GENUAIR, lisez le mode d'emploi au complet. Il est important de lire ces renseignements étant donné que GENUAIR pourrait fonctionner différemment des inhalateurs que vous avez utilisés. Si vous avez des questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

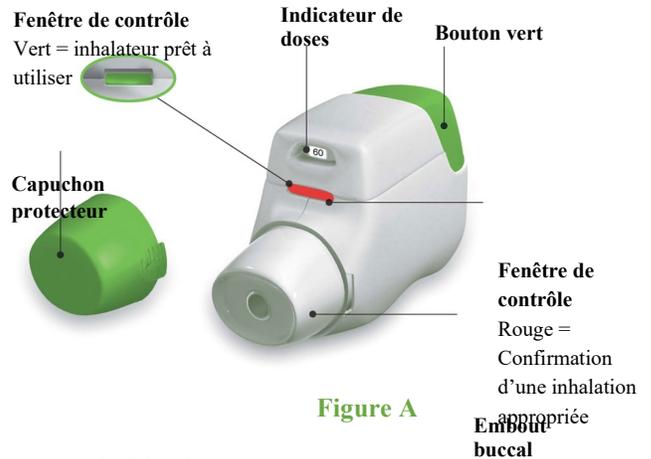
Le mode d'emploi est divisé de la manière suivante :

- Pour commencer
- Étape 1 : Préparez votre dose
- Étape 2 : Inhalez votre médicament
- Renseignements additionnels

### Pour commencer

TUDORZA GENUAIR est un inhalateur multidose qui utilise votre souffle pour libérer le médicament directement dans les

poumons. Il est important de vous familiariser avec les parties de votre inhalateur GENUAIR (figure A).



### Avant l'utilisation :

- Avant la première utilisation, déchirez la pochette scellée et retirez-en l'inhalateur. Jetez la pochette.
- N'appuyez pas** sur le bouton vert.
- Retirez le capuchon protecteur en pressant légèrement les flèches marquées de chaque côté (figure B).

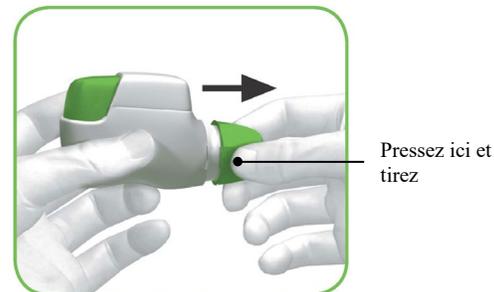


Figure B

### ÉTAPE 1 : Préparez votre dose

- 1.1 Examinez l'ouverture de l'embout buccal et assurez-vous que rien ne la bloque (figure C).
- 1.2 Examinez la fenêtre de contrôle. Elle doit être rouge (figure C).

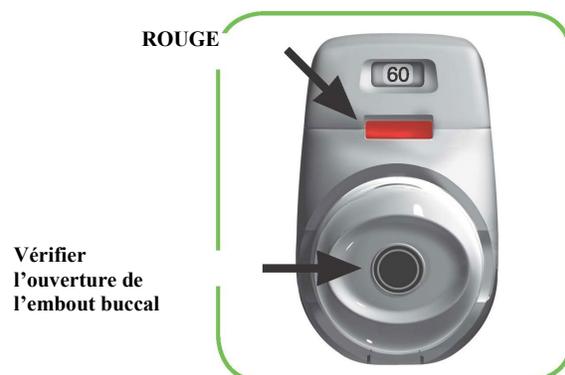


Figure C

1.3 Tenez l'inhalateur horizontalement, l'embout buccal vers vous et le bouton vert sur le dessus (figure D).



Figure D

1.4 Appuyez à fond sur le bouton vert pour charger votre dose (figure E).

Lorsque vous enfoncez complètement le bouton, la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert.

Assurez-vous que le bouton vert est sur le dessus.  
**N'inclinez pas l'inhalateur.**

1.5 Relâchez le bouton vert (figure F).

Assurez-vous de relâcher le bouton pour que l'inhalateur fonctionne correctement.



Figure E



Figure F

#### Vérification :

1.6 Assurez-vous que la fenêtre de contrôle est maintenant verte (figure G). Votre médicament est prêt à être inhalé.

Passez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament».

VERT



Figure G

**Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours rouge après avoir appuyé sur le bouton (figure H).**



Figure H

La dose n'est pas prête. **Retournez à l'«ÉTAPE 1 : Préparez votre dose» et répétez les étapes 1.1 à 1.6.**

#### ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament.

Lisez la description des étapes 2.1 à 2.7 complètement avant de prendre votre dose.  
**N'inclinez pas l'inhalateur.**

2.1 Tenez l'inhalateur éloigné de votre bouche et **expirez complètement** (figure I). N'expirez jamais dans l'inhalateur.

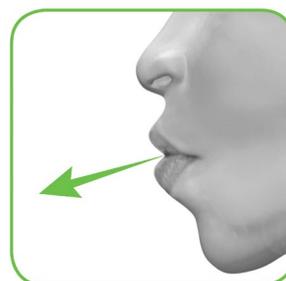


Figure I

2.2 Tenez votre tête bien droite, placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez les lèvres autour de l'embout.

**Ne maintenez pas le bouton vert enfoncé lorsque vous inhalez.**

2.3 **Inspirez fortement et profondément** par la bouche. Continuez d'inspirer aussi longtemps que possible (figure J).

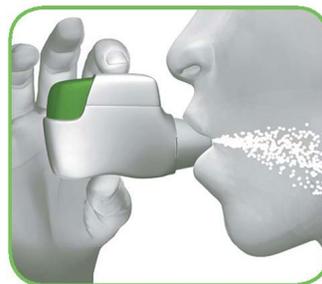


Figure J

Un «clic» vous indiquera que vous inhalez correctement. **Continuez à inspirer le plus longtemps possible après avoir entendu le «clic».** Si vous n'entendez pas le «clic», passez aux étapes 2.4 à 2.7 et utilisez la fenêtre de contrôle pour vous assurer d'avoir inhalé correctement.

2.4 Retirez l'inhalateur de la bouche.

2.5 Retenez votre souffle aussi longtemps que possible.

2.6 Expirez lentement à côté de l'inhalateur.

Chez certains patients, le médicament pourrait s'accompagner d'une sensation granuleuse dans la bouche et laisser un goût légèrement sucré ou amer. Ne prenez pas une dose supplémentaire si vous ne goûtez rien après avoir inhalé le médicament.

#### Vérification :

2.7 Assurez-vous que la fenêtre de contrôle est maintenant rouge (figure K). Cela signifie que vous avez inhalé votre médicament correctement.

ROUGE



Figure K

**Que faire si la fenêtre de contrôle est toujours verte après l'inhalation (figure L).**



Figure L

Cela signifie que vous n'avez pas inhalé votre médicament correctement. **Retournez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament» et répétez les étapes 2.1 à 2.7.**

Si la fenêtre de contrôle ne passe toujours pas au rouge, c'est peut-être que vous avez oublié de relâcher le bouton vert avant d'inhaler, ou que vous n'avez pas inhalé assez fortement. Si cela se produit, essayez de nouveau. Assurez-vous que vous avez relâché le bouton vert, puis passez à l'«ÉTAPE 2 : Inhalez votre médicament» et répétez les étapes 2.1 à 2.7. Assurez-vous d'avoir expiré complètement avant de prendre une grande et profonde inspiration par l'embout buccal.

**Veillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien si la fenêtre de contrôle est toujours verte après des tentatives répétées.**

Remplacez le capuchon protecteur sur l'embout buccal après chaque utilisation (figure M). Cela empêche que de la poussière ou d'autres matières contaminent l'inhalateur. Si vous perdez le capuchon protecteur, vous devriez jeter l'inhalateur.

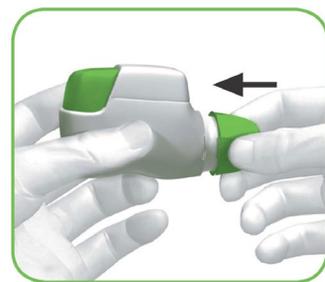


Figure M

#### Renseignements additionnels

**Que faire si vous préparez une dose par inadvertance?**

N'inclinez pas l'inhalateur. Conservez-le en place avec son capuchon protecteur jusqu'au moment d'inhaler votre médicament; à ce moment-là, retirez le capuchon protecteur et passez directement à l'étape 1.6.

#### Comment l'indicateur de doses fonctionne-t-il?

L'indicateur des doses montre le nombre total de doses qu'il reste dans l'inhalateur (figure N).

Lors de la première utilisation, chaque inhalateur contient au moins 60 doses ou au moins 30 doses, selon le format.

Chaque fois que vous chargez une dose en appuyant sur le bouton vert, l'indicateur de doses bouge très graduellement vers le nombre suivant (50, 40, 30, 20, 10 ou 0).

Le nombre de doses diminue graduellement de 60 à 0 : 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.

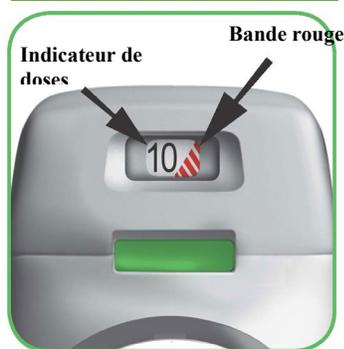


Figure N

#### Quand devez-vous vous procurer un nouvel inhalateur?

Vous devez vous procurer un nouvel inhalateur :

- Si votre inhalateur semble endommagé ou si vous perdez le capuchon protecteur, ou
- Lorsqu'une **bande rouge** apparaît dans l'indicateur de doses, cela signifie que vous êtes proche de la dernière dose (figure N), ou
- Si votre inhalateur est vide (figure O).



Figure O

#### Comment savoir si votre inhalateur est vide?

Lorsque le bouton vert ne revient pas en position haute et reste bloqué en position médiane, vous avez atteint la dernière dose (figure O). Même si le bouton vert est bloqué, votre dernière dose peut quand même être inhalée. Après cela, l'inhalateur ne peut plus être réutilisé et vous devez utiliser un nouvel inhalateur.

#### Comment nettoyer votre inhalateur?

N'utilisez JAMAIS d'eau pour nettoyer l'inhalateur, car cela pourrait détériorer le médicament. Si vous souhaitez nettoyer l'inhalateur, il suffit d'essuyer l'extérieur de l'embout buccal avec un papier-mouchoir sec ou une serviette en papier sèche.

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, TUDORZA GENUAIR peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Maux de tête
- Rhinopharyngite (inflammation ou irritation du nez et de la gorge)
- Toux
- Chutes et blessures
- Inflammation des sinus (sinusite)
- Vision trouble
- Voix rauque (dysphonie)
- Étourdissements
- Infection de la bouche ou des dents
- Muguet dans la bouche ou la gorge
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Douleurs articulaires, raideur et enflure des articulations
- Éruption cutanée, démangeaisons

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Nausées et/ou diarrhée	√		
<b>Peu fréquent</b>			
Sécheresse de la bouche	√		
<b>Insuffisance cardiaque :</b> Fatigue, essoufflement, ou enflure des chevilles ou des jambes		√	
<b>Hyperglycémie :</b> Taux élevé de sucre dans le sang (les symptômes typiques comprennent la soif ou la faim excessives et le besoin fréquent d'uriner)		√	
Vomissements et/ou douleur abdominale	√		
Battements cardiaques plus rapides		√	
Difficulté à uriner et douleur en urinant ou sensation que la vessie n'est pas complètement vidée (rétention urinaire)		√	
<b>Rare</b>			
<b>Glaucome :</b> Apparition ou aggravation d'une augmentation de la pression intra-oculaire, douleur ou malaise oculaires, vision trouble, apparition de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			√
<b>Inconnu</b>			
<b>Bronchospasme paradoxal :</b> Sensation d'oppression à la poitrine associée à une toux, à une respiration sifflante ou à un essoufflement survenant immédiatement après l'inhalation de TUDORZA GENUAIR			√
<b>Réactions allergiques graves :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, de la bouche, des lèvres et de la langue avec ou sans problèmes respiratoires			√
Difficulté à respirer		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TUDORZA GENUAIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette de l'inhalateur et sur la boîte. La date limite fait référence au dernier jour du mois.

Conservez entre 15 et 30 °C.

Conservez l'inhalateur TUDORZA GENUAIR à l'intérieur de la pochette scellée jusqu'à ce que vous commenciez à l'utiliser. Utilisez l'inhalateur TUDORZA GENUAIR dans les 90 jours suivant l'ouverture de la pochette.

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

Une fois que vous avez pris la dernière dose, vous devez jeter l'inhalateur. Vous devez suivre les lignes directrices locales concernant les déchets domestiques lorsque vous jetez l'inhalateur vide ou inutilisé. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : [www.covispharma.com](http://www.covispharma.com) ou en communiquant avec Covis Pharma GmbH au : 1-833-523-3009

Cette notice a été préparée par :  
Covis Pharma GmbH, Zug, Switzerland

TUDORZA® et le logo sont des marques déposées d'Almirall, S.A., utilisées sous licence par Covis Pharma GmbH.

GENUAIR® est une marque déposée du groupe AstraZeneca, utilisée sous licence par Covis Pharma GmbH.

Le logo d'Covis est une marque déposée d'Covis Pharma GmbH.

© 2022 Covis Pharma GmbH

Dernière révision : 12 SEPT 2022