

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **BREZTRI^{MC} AEROSPHERE[®]**

budésonide / glycopyrronium / fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Suspension pressurisée pour inhalation, 160 mcg de budésonide / 7,2 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5,0 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement libéré, pour inhalation

Corticostéroïde en inhalation (CSI) et association de bronchodilatateurs en inhalation (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA] et bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA])

AstraZeneca Canada Inc.
1004, Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'autorisation initiale :
15 juillet 2021

Date de révision :
14 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 257897

BREZTRI^{MC} est une marque de commerce, et AEROSPHERE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, toutes utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	25
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1 Mode d'action	25
10.2 Pharmacodynamie	26
10.3 Pharmacocinétique	27
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31

12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	31
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	34
	14.1 Études cliniques par indication	34
	MPOC	34
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	42
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BREZTRI^{MC} AEROSPHERE[®] (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) est une association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI), d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiquée comme traitement d'entretien à long terme pour réduire les exacerbations liées à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et traiter l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème mal maîtrisés malgré un traitement par une association CSI/BALA ou AMLA/BALA.

BREZTRI AEROSPHERE **n'est pas** indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme (voir [Généralités](#)).

BREZTRI AEROSPHERE **n'est pas** indiqué dans le traitement de l'asthme.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BREZTRI AEROSPHERE chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

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

BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

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 tableau clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou 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.

À l'instar d'autres médicaments en inhalation contenant un bêta₂-agoniste, BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose et ni en association avec d'autres médicaments qui contiennent un BALA ou un AMLA, étant donné le risque de surdose.

Lorsqu'ils entreprennent un traitement par BREZTRI AEROSPHERE, les patients qui prenaient régulièrement un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action qui agit rapidement devraient mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus pendant la prise de BREZTRI AEROSPHERE.

BREZTRI AEROSPHERE ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de la MPOC. Il faut prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action qui agit rapidement pour le soulagement des symptômes aigus, tels que l'essoufflement, et leur conseiller de toujours l'avoir à portée de la main.

Il faut informer les patients que pour tirer un bienfait optimal du traitement par BREZTRI AEROSPHERE, ils doivent prendre ce médicament régulièrement, même en l'absence de symptômes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée et maximale de BREZTRI AEROSPHERE est de 320 mcg de budésonide, 14,4 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) et 10 mcg de fumarate de formotérol dihydraté deux fois par jour, administrés en 2 inhalations le matin et 2 inhalations le soir.

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

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

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, comme le glycopyrronium est principalement éliminé par métabolisme rénal, chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de ≤ 30 mL/min) ou une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, BREZTRI AEROSPHERE ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus surpassent les risques potentiels, et les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, comme le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, on peut prévoir une augmentation de l'exposition dans les cas d'affections hépatiques graves, et les patients qui présentent une insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

4.4 Administration

BREZTRI AEROSPHERE est réservé à l'inhalation orale.

BREZTRI AEROSPHERE doit être administré en deux inhalations deux fois par jour, soit le matin et le soir.

Pour s'assurer que BREZTRI AEROSPHERE soit correctement administré, il faut donner les directives voulues aux patients et leur dire de lire attentivement le mode d'emploi (voir [Mode d'emploi](#)).

Pour savoir comment utiliser BREZTRI AEROSPHERE de façon appropriée, les patients peuvent visionner une vidéo sur le mode d'emploi au :



www.breztri.ca/video

4.5 Dose oubliée

Si une dose a été omise, il faut la prendre dès que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. On ne doit pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il existe peu de données sur la prise en charge d'une surdose de BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté). Une surdose de BREZTRI AEROSPHERE peut entraîner une exagération des signes et symptômes anticholinergiques et/ou bêta₂-adrénergiques; les plus fréquents comprennent la vision trouble, la sécheresse buccale, les nausées, les spasmes musculaires, les tremblements, les céphalées, les palpitations et l'hypertension systolique. Le surdosage aigu avec la budésonide, même avec des doses excessives, ne devrait pas poser de problèmes cliniques. La prise sur une longue période de doses excessives pourrait occasionner des effets des glucocorticostéroïdes à action générale.

L'administration de BREZTRI AEROSPHERE doit être interrompue en cas de surdosage. Un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. On peut envisager l'emploi judicieux d'un bêta-bloquant cardio-sélectif, tout en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut entraîner un bronchospasme. Une surveillance cardiaque comprenant la surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Pour inhalation	Suspension pressurisée pour inhalation 160 mcg de budésonide / 7,2 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré	Hydrofluoroalcane (HFA-134a) et particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium)

BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) est une suspension pressurisée pour inhalation en aérosol-doseur comprenant une cartouche recouverte d'aluminium scellée au moyen d'une valve doseuse, une voie d'écoulement desséchée (constituée d'un joint d'étanchéité, d'une bague et d'une pastille d'agent déshydratant), un dispositif d'actionnement en plastique jaune, un embout buccal blanc muni d'un capuchon protecteur gris et un indicateur de doses avec fenêtre de protection. Chaque inhalateur est emballé individuellement dans une pochette d'aluminium laminé contenant un sachet d'agent déshydratant et présenté dans une boîte.

L'actionnement de BREZTRI AEROSPHERE libère une dose mesurée contenant 170 microgrammes de budésonide, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,7 microgrammes de glycopyrronium) et 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol).

La dose libérée par un actionnement (soit la dose expulsée par l'embout buccal) contient 160 microgrammes de budésonide, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium) et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 4,8 microgrammes de fumarate de formotérol).

BREZTRI AEROSPHERE contient également un hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium) qui forment une co-suspension avec les cristaux de médicaments.

BREZTRI AEROSPHERE est offert dans une boîte contenant un inhalateur avec 56 ou 120 actionnements.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme

L'innocuité et l'efficacité de BREZTRI AEROSPHERE n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques.

BREZTRI AEROSPHERE n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

Manifestations graves liées à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès

L'utilisation de bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) en monothérapie (sans corticostéroïdes en inhalation [CSI]) pour traiter l'asthme est associée à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir [Essai Salmeterol Multicenter Asthma Research](#)). Des données publiées provenant d'essais cliniques contrôlés portent aussi à croire que l'utilisation des BALA en monothérapie peut faire hausser le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de classe des BALA utilisés en monothérapie. Lorsque les BALA sont utilisés dans une association à dose fixe avec un CSI, les données de vastes essais cliniques ne montrent pas d'augmentation importante du risque de manifestations graves liées à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI seul (voir [Manifestations graves liées à l'asthme associées aux produits d'association comprenant un corticostéroïde par inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action](#)).

Les données disponibles ne semblent pas indiquer que l'utilisation d'un BALA accroisse le risque de décès chez les patients atteints de MPOC.

Manifestations graves liées à l'asthme associées aux produits d'association comprenant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Quatre (4) vastes essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par traitement actif d'une durée de 26 semaines et portant sur l'innocuité ont été réalisés pour évaluer le risque de manifestations graves liées à l'asthme lorsqu'un BALA était utilisé dans une association à dose fixe avec un CSI comparativement à un CSI seul chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais comportaient des adultes et des adolescents de 12 ans ou plus : un de ces essais comparait l'association du budésonide et du formotérol au budésonide seul, un autre comparait l'association du propionate de fluticasone et du salmétérol au propionate de fluticasone seul et enfin, un essai comparait l'association du furoate de mométasone et du formotérol au furoate de mométasone seul. Le 4^e essai comprenait des enfants âgés de 4 à 11 ans et comparait l'association du propionate de fluticasone et du salmétérol au propionate de fluticasone seul. Dans les 4 essais, le principal critère d'évaluation de l'innocuité était la survenue de manifestations graves liées à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité d'arbitrage indépendant conjoint a déterminé à l'insu si les manifestations étaient liées à l'asthme.

Les 3 essais réalisés auprès d'adultes et d'adolescents étaient conçus pour exclure un risque relatif deux fois plus élevé pour l'association CSI/BALA comparativement au CSI et l'essai réalisé auprès d'enfants était conçu pour exclure un risque relatif 2,7 fois plus élevé. Chacun des essais a atteint son objectif prédéfini et a montré la non-infériorité de l'association CSI/BALA par rapport au CSI seul. Une méta-analyse des 3 essais réalisés auprès d'adultes et d'adolescents n'a pas révélé d'augmentation significative du risque de manifestations graves liées à l'asthme avec l'association à dose fixe d'un CSI et d'un BALA comparativement au CSI seul (tableau 2). Ces essais n'étaient pas conçus pour exclure la totalité du risque de manifestations graves liées à l'asthme avec l'association CSI/BALA comparativement à un CSI seul.

Tableau 2 – Méta-analyse des manifestations graves liées à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme et âgés de 12 ans ou plus

	CSI/BALA (n = 17 537) ^a	CSI (n = 17 552) ^a	CSI/BALA vs CSI Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b
Manifestation grave liée à l'asthme ^c	116	105	1,10 (0,85; 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation liée à l'asthme (endotrachéale)	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde par inhalation; BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action; IC = intervalle de confiance.

^a Sujets randomisés qui avaient pris au moins 1 dose de médicament à l'étude. Le traitement prévu a été utilisé pour l'analyse.

^b Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant la première

manifestation et avec le risque initial stratifié selon chacun des 3 essais.

° Nombre de sujets ayant subi une manifestation dans les 6 mois suivant la première prise du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date de la prise du médicament à l'étude, selon la plus tardive. Les sujets peuvent avoir subi plus d'une manifestation, mais seule la première a été considérée pour l'analyse. Un comité d'arbitrage indépendant conjoint a déterminé en aveugle si les manifestations étaient liées à l'asthme.

Essai Salmeterol Multicenter Asthma Research

Un essai contrôlé par placebo d'une durée de 28 semaines réalisé aux États-Unis et visant à comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, ajoutés au traitement habituel de l'asthme, a révélé une augmentation des décès liés à l'asthme chez les sujets recevant le salmétérol (13 des 13 176 sujets traités par le salmétérol versus 3 des 13 179 sujets recevant le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : 1,25 à 15,34]). L'utilisation d'un traitement de fond par un CSI n'était pas obligatoire dans l'essai Salmeterol Multicenter Asthma Research. Le risque accru de décès liés à l'asthme est considéré comme un effet de classe des BALA en monothérapie.

Aggravation de la maladie

Un traitement par BREZTRI AEROSPHERE ne doit pas être amorcé en cas d'aggravation aiguë de la MPOC pouvant menacer le pronostic vital. L'utilisation de BREZTRI AEROSPHERE dans un tel contexte n'a pas été étudiée et n'est pas considérée comme appropriée.

La MPOC peut s'aggraver rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours, voire davantage. Si BREZTRI AEROSPHERE ne permet plus de maîtriser les symptômes de bronchoconstriction, si le bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bronchodilatateur à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, une réévaluation immédiate du patient et de son traitement s'impose. On doit se demander s'il est nécessaire d'augmenter le traitement, par exemple en administrant un corticostéroïde oral ou, si une infection est présente, un antibiotique.

Il peut y avoir des exacerbations pendant le traitement par BREZTRI AEROSPHERE. On doit dire aux patients de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes ne sont pas maîtrisés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par BREZTRI AEROSPHERE.

Les patients ne doivent pas abandonner le traitement par BREZTRI AEROSPHERE sans surveillance médicale, car il pourrait y avoir une récurrence des symptômes après l'abandon du traitement.

Ne doit pas être utilisé dans le traitement des symptômes aigus

BREZTRI AEROSPHERE ne doit pas être utilisé pour le soulagement des symptômes aigus de MPOC (c.-à-d. comme traitement de secours des épisodes aigus de bronchospasme).

Il faut prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action qui agit rapidement pour le soulagement des symptômes aigus, tels que l'essoufflement, et leur conseiller de toujours l'avoir à portée de la main.

Lorsqu'on amorce le traitement par BREZTRI AEROSPHERE, on doit aviser les patients qui utilisent régulièrement un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action qui agit rapidement d'interrompre l'utilisation régulière de ce médicament et de ne l'utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus pendant la prise de BREZTRI AEROSPHERE.

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

BREZTRI AEROSPHERE ne doit pas être utilisé plus souvent qu'à la fréquence prescrite ni à des doses plus élevées que celles recommandées.

BREZTRI AEROSPHERE ne doit en aucun cas être administré avec d'autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (p. ex. le salmétérol, le fumarate de formotérol, l'indacatérol et l'olodatérol) ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (p. ex. le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium et l'umécridinium), étant donné le risque de surdosage. Des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs et des décès ont été rapportés en association avec un usage excessif de sympathomimétiques par inhalation.

Activité anticholinergique

En raison de son activité anticholinergique, BREZTRI AEROSPHERE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une hyperplasie symptomatique de la prostate, une rétention urinaire (voir [Fonction rénale](#)) ou un glaucome à angle fermé (voir [Fonction visuelle](#)).

Appareil cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires tels qu'une arythmie cardiaque (p. ex. fibrillation auriculaire ou tachycardie) peuvent se manifester après l'administration de sympathomimétiques et d'antagonistes muscariniques, y compris BREZTRI AEROSPHERE. Si de tels effets se produisaient, le traitement par BREZTRI AEROSPHERE pourrait devoir être interrompu.

Des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs et des décès ont été rapportés en association avec un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. L'emploi des bêta-agonistes a été associé à des effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension). En outre, on sait que les bêta-agonistes peuvent altérer le tracé de l'électrocardiogramme (p. ex. aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST). Comme tous les produits contenant des agents sympathomimétiques, BREZTRI AEROSPHERE doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires instables ou pouvant menacer le pronostic vital, en particulier d'insuffisance coronarienne, d'arythmie cardiaque (y compris une tachyarythmie) ou d'hypertension.

Fréquence cardiaque

Comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, le fumarate de formotérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs se manifestant par une accélération du pouls, une augmentation des tensions artérielles systolique ou diastolique ou une arythmie cardiaque telle qu'une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Si de tels effets se produisaient, le traitement par BREZTRI AEROSPHERE pourrait devoir être interrompu.

Intervalle QT

Comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, la prudence est de mise si BREZTRI AEROSPHERE est administré à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. hypokaliémie), ou qui prennent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (voir [Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Selon le profil pharmacologique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), on s'attend à ce que BREZTRI AEROSPHERE ait une influence négligeable ou nulle sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. La survenue de céphalées ou de nausées peut influencer sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

Fonction oto-rhino-laryngologique

BREZTRI AEROSPHERE contient du budésonide, un CSI. Des posologies thérapeutiques de budésonide peuvent causer l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et la gorge. Le patient doit être avisé de se rincer la bouche avec de l'eau sans avaler après l'inhalation pour réduire le risque de candidose oropharyngée.

L'apparition d'une candidose pharyngée et laryngée est une cause d'inquiétude, car on ignore l'étendue de sa pénétration dans les voies respiratoires. Une candidose symptomatique peut être traitée avec un antifongique topique pendant que l'on poursuit le traitement avec BREZTRI AEROSPHERE.

Système endocrinien et métabolisme

Tous les corticostéroïdes en inhalation peuvent avoir des effets généraux, surtout quand de fortes doses sont prescrites pendant de longues périodes.

Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux. Les effets généraux possibles comprennent ce qui suit : syndrome de Cushing, traits cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en considération, en particulier chez les patients qui prennent de fortes doses pendant de longues périodes et présentent des facteurs de risque d'ostéoporose. Des études à long terme sur l'utilisation par des adultes de doses quotidiennes de budésonide en inhalation de 800 microgrammes (dose mesurée) n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse (voir [Réduction de la densité minérale osseuse](#) et [Fonction visuelle](#)).

Hypercorticisme et suppression surrénalienne

Le budésonide, un composant de BREZTRI AEROSPHERE, aide souvent à maîtriser les symptômes de MPOC en inhibant moins la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) que des doses thérapeutiques équivalentes de prednisone administrées par voie orale. Le budésonide en inhalation est absorbé dans la circulation sanguine et peut avoir une action générale. Les effets du budésonide sur l'axe HHS ne sont pas observés avec les doses thérapeutiques de budésonide dans BREZTRI AEROSPHERE. L'administration d'une dose supérieure à la dose recommandée ou l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) peut entraîner un dysfonctionnement de l'axe HHS. BREZTRI AEROSPHERE réduit au minimum le dysfonctionnement HHS (effet bénéfique) seulement si le patient ne dépasse pas la posologie recommandée.

En raison de la possibilité d'absorption par voie générale des CSI, il faut surveiller de très près les patients traités par BREZTRI AEROSPHERE pour reconnaître les signes d'effets généraux des corticostéroïdes. Il faut prendre particulièrement soin d'observer les patients après une opération ou en périodes de stress pour reconnaître les signes de réponse surrénalienne inadéquate.

Il est possible que des effets généraux des corticostéroïdes, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne (dont la crise surrénalienne), surviennent chez un petit nombre de patients qui sont sensibles à ces effets. Si de tels effets surviennent, il faut instaurer un traitement au besoin.

Passage de la corticothérapie générale à la corticothérapie par inhalation

Une prudence particulière s'impose chez les patients qui sont passés d'un corticostéroïde à action générale à un CSI, car des décès attribuables à une insuffisance surrénalienne sont survenus pendant et après le passage d'un corticostéroïde à action générale à un CSI, médicament dont la disponibilité générale est moindre. Après l'arrêt du traitement avec un corticostéroïde à action générale, il faut compter quelques mois avant le rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS).

Les patients qui étaient auparavant traités par 20 mg par jour ou plus de prednisone (ou son équivalent) peuvent être particulièrement sensibles, surtout quand le traitement par le corticostéroïde à action générale a été presque totalement abandonné. Pendant la période d'inhibition de la fonction HHS, il se peut que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'ils sont exposés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à des infections, en particulier la gastro-entérite, et dans d'autres cas associés à une perte grave d'électrolytes. BREZTRI AEROSPHERE peut aider à maîtriser les symptômes de MPOC pendant de tels épisodes, mais, aux doses recommandées, il libère une quantité de glucocorticoïde à action générale inférieure à la quantité physiologique normale et n'exerce pas l'activité minéralocorticoïde qui est nécessaire dans de telles situations urgentes.

En période de stress ou en cas d'une exacerbation grave de la MPOC, on doit recommander aux patients qui ont cessé de prendre un corticostéroïde à action générale de recommencer ce traitement immédiatement, à doses élevées, et de consulter leur professionnel de la santé pour d'autres directives. Il faut aussi demander à ces patients de transporter sur eux une carte indiquant qu'ils peuvent avoir besoin d'un stéroïde à action générale comme médicament d'appoint en période de stress ou en cas d'exacerbation grave de la MPOC.

Les patients devant recevoir un corticostéroïde oral doivent être sevrés lentement de leur corticostéroïde à action générale après le passage à BREZTRI AEROSPHERE. L'abandon de la prednisone peut se faire en réduisant la dose quotidienne de 2,5 mg toutes les semaines pendant le traitement par BREZTRI AEROSPHERE. La fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] ou débit expiratoire de pointe [DEP] matinal), l'utilisation d'un bêta-agoniste et les symptômes de MPOC doivent être surveillés de près durant le retrait du corticostéroïde oral. Il faut de plus observer les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'insuffisance surrénalienne, tels que la fatigue, la lassitude, la faiblesse, les nausées et vomissements et l'hypotension.

Le passage d'un corticostéroïde à action générale à BREZTRI AEROSPHERE peut révéler des troubles allergiques qui étaient auparavant masqués par le corticostéroïde à action générale (p. ex. rhinite, conjonctivite, eczéma, arthrite, troubles éosinophiliques). Pendant le retrait d'un corticostéroïde oral, certains patients peuvent subir des symptômes de sevrage des stéroïdes à action générale, comme des douleurs articulaires et/ou musculaires, de la lassitude et de la dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire.

Réduction de la densité minérale osseuse

Des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été observées après l'administration à long terme de produits contenant des CSI. La signification clinique de modestes modifications de la DMO, en matière de conséquences à long terme telles que des fractures, est inconnue. En présence de facteurs de risque majeurs de déminéralisation osseuse, comme une immobilisation de longue durée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise nutrition ou l'usage sur une longue période de médicaments qui réduisent la masse osseuse (p. ex. anticonvulsivants, corticostéroïdes oraux), il convient de surveiller les patients et de leur prodiguer le traitement de référence établi. Si les réductions de la DMO sont significatives et si BREZTRI AEROSPHERE est toujours considéré comme important pour le traitement de la MPOC chez le patient, il faut sérieusement envisager l'administration d'un médicament pour traiter ou prévenir l'ostéoporose. Voir [Effets sur la densité osseuse et les yeux](#).

Hypokaliémie et hyperglycémie

Les agonistes bêta-adrénergiques peuvent produire une importante hypokaliémie chez certains patients, ce qui entraîne un risque d'effets cardiovasculaires indésirables. Des effets métaboliques, soit de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie, peuvent être observés avec des doses élevées de bêta₂-agonistes. La diminution du taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne nécessite pas la prise de suppléments. BREZTRI AEROSPHERE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont prédisposés à présenter un faible taux sérique de potassium. Chez les patients atteints de MPOC grave, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et un traitement concomitant (voir [0 À ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé avec BREZTRI AEROSPHERE dans le cadre de la pharmacovigilance](#) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), ce qui peut accroître le risque d'arythmie cardiaque.

L'inhalation de doses élevées d'agonistes bêta₂-adrénergiques peut augmenter la glycémie. Au début du traitement par BREZTRI AEROSPHERE, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques. BREZTRI AEROSPHERE n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète n'était pas bien maîtrisé.

Au cours d'un essai clinique de 24 semaines comportant une étude de prolongation de 28 semaines sur l'innocuité et d'une étude de 52 semaines ayant évalué BREZTRI AEROSPHERE chez des sujets atteints de MPOC, rien n'a donné à penser que le traitement avait un effet sur le potassium.

États pathologiques préexistants

BREZTRI AEROSPHERE, comme tous les médicaments qui contiennent des amines sympathomimétiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, et chez ceux qui répondent de manière inhabituelle aux amines sympathomimétiques. L'administration par voie intraveineuse de doses de salbutamol, un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques à courte durée d'action qui agit rapidement, aggraverait le diabète sucré et l'acidocétose préexistants.

Système sanguin et lymphatique

Troubles éosinophiliques

Dans de rares cas, les patients prenant des corticostéroïdes en inhalation peuvent présenter des affections générales à éosinophiles, certains patients présentant des signes cliniques d'une vascularite concordant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg-Strauss), un état souvent traité au moyen d'une corticothérapie générale. Habituellement, mais pas toujours, ces manifestations ont été associées à une réduction et/ou à un arrêt de la corticothérapie par voie orale après l'introduction du corticostéroïde par inhalation. Le médecin doit rester à l'affût de façon à déceler tout signe d'éosinophilie, d'éruption cutanée associée à une vascularite, d'aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Un lien de causalité entre les corticostéroïdes en inhalation et ces affections sous-jacentes n'a pas été établi.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Comme le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, on peut prévoir une augmentation de l'exposition chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, BREZTRI AEROSPHERE ne doit être utilisé que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les patients qui présentent une hépatopathie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Système immunitaire

Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent évoluer de façon plus grave ou même mortelle chez les patients vulnérables qui prennent des corticostéroïdes. Chez ces patients qui n'ont jamais eu ces maladies, il faut prendre grand soin d'éviter l'exposition à ces virus. On ignore comment la dose, la voie d'administration et la durée d'une corticothérapie peuvent influencer sur le risque de contracter une infection généralisée. On ignore également le rôle de la maladie sous-jacente et/ou de la corticothérapie antérieure. Si un patient est exposé à la varicelle, un traitement prophylactique par l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VZIG) peut être indiqué. Si un patient est exposé à la rougeole, un traitement prophylactique par injection intramusculaire d'immunoglobulines polyvalentes peut être indiqué. Si une varicelle apparaît, un traitement antiviral peut être envisagé.

Comme tous les médicaments contenant un corticostéroïde, BREZTRI AEROSPHERE doit être administré avec prudence, et seulement si nécessaire, aux patients qui présentent une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente des voies respiratoires, une infection chronique ou non traitée, telle qu'une infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire générale, ou encore un herpès oculaire.

Surveillance et examens de laboratoire

Des cas d'hypokaliémie potentiellement grave, un état susceptible d'accroître le risque d'arythmie cardiaque, ont été associés à l'emploi d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le taux sérique de potassium chez les patients qui sont prédisposés à présenter un faible taux sérique de potassium.

Compte tenu des effets hyperglycémiant observés avec d'autres bêta-agonistes, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques.

Pour les patients à risque, la surveillance des effets osseux et oculaires (cataracte et glaucome) devrait également être envisagée chez les patients recevant un traitement d'entretien par BREZTRI AEROSPHERE.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut être à l'affût des effets des corticostéroïdes résultant d'une exposition générale potentiellement accrue au budésonide.

Fonction visuelle

Des cas de glaucome et d'augmentation de la pression intra-oculaire ont été signalés chez des patients atteints de MPOC après l'administration de corticostéroïdes en inhalation pendant de longues périodes ou avec l'utilisation d'anticholinergiques en inhalation. Des cas de cataracte ont été également signalés chez des patients atteints de MPOC après l'administration de corticostéroïdes en inhalation pendant de longues périodes.

Comme tout autre médicament contenant un antimuscarinique, BREZTRI AEROSPHERE doit 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). Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un professionnel de la santé si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui présentent une altération de la vision ou des antécédents d'augmentation de la pression intra-oculaire, de glaucome à angle ouvert ou fermé et de cataracte.

Voir [Effets sur la densité osseuse et les yeux](#).

Fonction rénale

Comme tout autre médicament contenant un antimuscarinique, BREZTRI AEROSPHERE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes de rétention urinaire (p. ex. mictions difficiles ou douloureuses), surtout chez les patients présentant une hyperplasie de la prostate ou une obstruction du col de la vessie. Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un professionnel de la santé si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur BREZTRI AEROSPHERE n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Comme le glycopyrronium est surtout excrété par le rein, les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ne devraient être traités par BREZTRI AEROSPHERE que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Ces patients devraient être surveillés de près afin que l'on puisse déceler les effets indésirables possibles.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Des études sur des rats ont montré que des doses de formotérol entraînant une exposition supérieure à celle de la dose maximale chez l'humain réduisaient légèrement la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Individuellement, le budésonide et le glycopyrronium n'ont pas eu d'effets néfastes sur la fertilité chez le rat. Administré à la dose recommandée, BREZTRI AEROSPHERE est peu susceptible d'avoir un effet sur la fertilité chez l'humain.

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal

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

Pneumonie

Conformément à l'effet de classe connu des corticostéroïdes en inhalation, des cas de pneumonie (y compris de pneumonie ayant mené à l'hospitalisation) ont été observés chez des patients atteints de MPOC traités par BREZTRI AEROSPHERE. Des cas de pneumonie mortelle ont été associés à l'utilisation de corticostéroïdes en inhalation contenant du budésonide, y compris BREZTRI AEROSPHERE (voir [0 Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus; toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées.](#)

[EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les médecins doivent demeurer vigilants quant à l'apparition possible d'une pneumonie chez les patients atteints de MPOC étant donné que les tableaux cliniques de telles infections et les symptômes d'exacerbations de la MPOC se chevauchent. Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints de MPOC qui reçoivent des médicaments en inhalation contenant des corticostéroïdes comprennent tabagisme actuel, antécédents de pneumonie, indice de masse corporelle faible et MPOC grave. Il faut envisager ces facteurs quand BREZTRI AEROSPHERE est prescrit et réévaluer le traitement si une pneumonie survient.

Sensibilité et résistance

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de BREZTRI AEROSPHERE. En présence de signes évoquant une réaction allergique (en particulier des difficultés à respirer ou à avaler, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage, une urticaire ou une éruption cutanée), il faut cesser immédiatement le traitement par BREZTRI AEROSPHERE et envisager d'autres traitements. Le patient NE DOIT PAS reprendre le traitement par BREZTRI AEROSPHERE si on a déterminé que ce médicament était la cause de la réaction d'hypersensibilité (voir [2 Contre-indications](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de BREZTRI AEROSPHERE chez les femmes enceintes. Selon les données sur l'utilisation du budésonide en inhalation pendant plus de 2500 grossesses, le budésonide n'accroît pas le risque d'effets tératogènes. Des études à dose unique menées chez des sujets humains ont révélé que de très faibles quantités de

glycopyrronium traversaient la barrière placentaire. Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation du formotérol ou du glycopyrronium pendant la grossesse.

BREZTRI AEROSPHERE n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicologie de la reproduction chez l'animal. Des études ont montré que le budésonide produisait chez le rat et le lapin une toxicité embryofœtale, laquelle est un effet de classe des glucocorticoïdes. À des doses/degrés d'exposition générale très élevés, le formotérol a causé des pertes d'implantation ainsi qu'une réduction du poids à la naissance et de la survie postnatale précoce, tandis que le glycopyrrolate n'a pas eu d'effets significatifs sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

BREZTRI AEROSPHERE ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Une étude de pharmacologie clinique a montré que le budésonide en inhalation était excrété dans le lait maternel. Le budésonide n'a toutefois pas été décelé dans des échantillons sanguins prélevés chez des nourrissons. Selon les paramètres pharmacocinétiques, on estime que la concentration plasmatique chez l'enfant est de moins de 0,17 % de la concentration plasmatique chez la mère. Par conséquent, on ne s'attend à observer aucun effet causé par le budésonide chez les enfants nourris au sein dont la mère reçoit des doses thérapeutiques de BREZTRI AEROSPHERE. On ignore si le glycopyrronium ou le fumarate de formotérol sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Il semblerait que le glycopyrronium et le formotérol passent dans le lait maternel chez le rat.

L'administration de BREZTRI AEROSPHERE à une femme qui allaite ne doit être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

BREZTRI AEROSPHERE n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents étant donné que l'innocuité et l'efficacité de BREZTRI AEROSPHERE n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus; toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) a en général été conforme aux effets pharmacologiques connus des médicaments de la classe des CSI, des AMLA et/ou des BALA.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Étant donné que BREZTRI AEROSPHERE contient du budésonide, du glycopyrronium et du fumarate de formotérol, on peut s'attendre à ce que le type et la gravité des effets indésirables associés à chacun des composants soient observés avec BREZTRI AEROSPHERE.

L'évaluation de l'innocuité faite dans le cadre du programme d'études pivots sur BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg par actionnement libéré a porté sur les 2144 sujets atteints de MPOC d'un essai clinique de 52 semaines (PT010005) et sur les 639 sujets atteints de MPOC d'un essai clinique de 24 semaines (PT010006).

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables du médicament dont la fréquence a été d'au moins 1 % sont présentés selon la classe de système ou d'organe du MedDRA.

Tableau 3 – Effets indésirables de BREZTRI AEROSPHERE survenus chez au moins 1 % des sujets de l’essai de 52 semaines sur les exacerbations (PT010005)

	BREZTRI AEROSPHERE¹ n = 2144 N (%)	GFF en A-D¹ n = 2125 N (%)	BFF en aérosol- doseur¹ n = 2136 N (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	28 (1,3)	21 (1,0)	24 (1,1)
Troubles généraux et touchant la voie d’administration			
Douleur thoracique	21 (1,0)	14 (0,7)	22 (1,0)
Infections et infestations			
Pneumonie	98 (4,6)	61 (2,9)	107 (5,0)
Candidose buccale	65 (3,0)	24 (1,1)	57 (2,7)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hyperglycémie	26 (1,2)	20 (0,9)	21 (1,0)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Spasmes musculaires	60 (2,8)	19 (0,9)	53 (2,5)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	57 (2,7)	60 (2,8)	68 (3,2)
Troubles psychiatriques			
Anxiété	30 (1,4)	24 (1,1)	28 (1,3)
Insomnie	30 (1,4)	23 (1,1)	11 (0,5)
Troubles rénaux et urinaires			
Infection des voies urinaires	58 (2,7)	60 (2,8)	41 (1,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	58 (2,7)	50 (2,4)	51 (2,4)
Dysphonie	37 (1,7)	7 (0,3)	31 (1,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Ecchymose («bleus»)	22 (1,0)	14 (0,7)	16 (0,7)

Abréviations : GFF = glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; BFF = budésonide et fumarate de formotérol dihydraté; A-D = aérosol-doseur

¹ Administration de deux inhalations par voie orale 2 f.p.j. de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg, deux fois par jour.

Tableau 4 – Effets indésirables de BREZTRI AEROSPHERE survenus chez au moins 1 % des sujets de l'essai de 24 semaines sur la fonction respiratoire (PT010006)

	BREZTRI AEROSPHERE¹ n = 639 N (%)	GFF en A-D¹ n = 625 N (%)	BFF en A-D¹ n = 314 N (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	7 (1,1)	3 (0,5)	4 (1,3)
Infections et infestations			
Pneumonie	12 (1,9)	10 (1,6)	6 (1,9)
Candidose buccale	10 (1,6)	5 (0,8)	5 (1,6)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Spasmes musculaires	21 (3,3)	8 (1,3)	17 (5,4)
Troubles rénaux et urinaires			
Infection des voies urinaires	12 (1,9)	10 (1,6)	4 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dysphonie	20 (3,1)	5 (0,8)	15 (4,8)
Toux	11 (1,7)	9 (1,4)	3 (1,0)

Abréviations : GFF = glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; BFF = budésonide et fumarate de formotérol dihydraté; A-D = aérosol-doseur.

¹ Administration de deux inhalations par voie orale de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg, de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg, deux fois par jour.

Pneumonie

Dans l'étude de 52 semaines PT010005 menée auprès de sujets atteints de MPOC modérée à très grave (N = 8529) qui avaient présenté au moins une exacerbation modérée ou grave de la MPOC dans l'année précédente, l'incidence globale de la pneumonie confirmée a été faible, soit de 4,2 % avec BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg (n = 2144), de 3,5 % avec l'association budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol (BGF en A-D à 160/14,4/10 mcg) (n = 2124), de 2,3 % avec le GFF en A-D à 14,4/10 mcg (n = 2125) et de 4,5 % avec le BFF en A-D à 320/10 mcg (n = 2136). La pneumonie a été mortelle chez 2 sujets recevant le BGF en A-D à 160/14,4/10 mcg et 3 sujets recevant le GFF en A-D à 14,4/10 mcg, mais chez aucun des sujets recevant BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg.

Dans l'étude de 24 semaines PT010006 menée auprès de sujets atteints de MPOC modérée à très grave (N = 1896), l'incidence de la pneumonie confirmée a été faible et semblable dans tous les groupes traités, soit de 1,9 % avec BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg (n = 639), de 1,6 % avec l'association glycopyrronium/fumarate de formotérol (GFF en A-D à 14,4/10 mcg) (n = 625) et de 1,9 % avec l'association budésonide/fumarate de formotérol (BFF en A-D à 320/10 mcg) (n = 320). Il n'y a pas eu de cas de pneumonie mortelle avec BREZTRI AEROSPHERE au cours de l'étude.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables moins courants survenus à une fréquence inférieure à 1,0 % chez les patients traités par BREZTRI AEROSPHERE sont énumérés ci-dessous :

Troubles cardiaques : angine de poitrine, tachycardie, arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles), palpitations

Troubles endocriniens : signes ou symptômes de l'effet de la corticothérapie à action générale, notamment hypofonctionnement de la glande surrénale

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles psychiatriques : dépression, agitation, incapacité de se détendre, nervosité, comportement anormal

Troubles du système nerveux : tremblements, étourdissements

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : irritation de la gorge, bronchospasme

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

À ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé avec BREZTRI AEROSPHERE dans le cadre de la pharmacovigilance.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté). Les renseignements sur BREZTRI AEROSPHERE sont basés sur le risque d'interactions pour chacun de ses deux composants.

L'administration concomitante de BREZTRI AEROSPHERE avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des bêta₂-agonistes à longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions métaboliques

Le métabolisme du budésonide est médié principalement par l'enzyme CYP 3A4. On s'attend à ce que le traitement concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP 3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les médicaments contenant du cobicistat, accroisse le risque d'effets indésirables généraux (voir [0 BREZTRI AEROSPHERE \(budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté\) est une suspension pressurisée pour inhalation en aérosol-doseur comprenant une cartouche recouverte d'aluminium scellée au](#)

moyen d'une valve doseuse, une voie d'écoulement desséchée (constituée d'un joint d'étanchéité, d'une bague et d'une pastille d'agent déshydratant), un dispositif d'actionnement en plastique jaune, un embout buccal blanc muni d'un capuchon protecteur gris et un indicateur de doses avec fenêtre de protection. Chaque inhalateur est emballé individuellement dans une pochette d'aluminium laminé contenant un sachet d'agent déshydratant et présenté dans une boîte.

L'actionnement de BREZTRI AEROSPHERE libère une dose mesurée contenant 170 microgrammes de budésonide, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium) et 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalant à 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol).

La dose libérée par un actionnement (soit la dose expulsée par l'embout buccal) contient 160 microgrammes de budésonide, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium) et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalant à 4,8 microgrammes de fumarate de formotérol).

BREZTRI AEROSPHERE contient également un hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium) qui forment une co-suspension avec les cristaux de médicaments.

BREZTRI AEROSPHERE est offert dans une boîte contenant un inhalateur avec 56 ou 120 actionnements.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Si un patient nécessite un traitement concomitant à long terme par BREZTRI AEROSPHERE et par un puissant inhibiteur du CYP3A4, il faut soupeser le bienfait en regard du risque accru d'effets secondaires généraux liés aux corticostéroïdes; il faut surveiller l'apparition d'effets secondaires liés aux corticostéroïdes chez les patients.

Comme le glycopyrronium est principalement éliminé par voie rénale, il pourrait y avoir des interactions médicamenteuses avec les produits médicinaux qui influent sur les mécanismes d'excrétion rénale. *In vitro*, le glycopyrronium est un substrat des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1/2K. L'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur de sonde de OCT2 et de MATE1, produit une augmentation (22 %) de l'exposition générale totale (ASC_{0-t}) au glycopyrronium inhalé et une diminution (23 %) de la clairance rénale du glycopyrronium inhalé. Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'est attendue chez les patients dont la fonction rénale est normale et chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations d'importance thérapeutique (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Le budésonide et le glycopyrronium n'inhibent et n'induisent pas les enzymes du CYP450 aux concentrations d'importance thérapeutique (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Agents sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques (seuls ou en association) peut potentialiser les effets indésirables de BREZTRI AEROSPHERE (voir **0 BREZTRI AEROSPHERE** (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) est une suspension pressurisée pour inhalation en aérosol-doseur comprenant une cartouche recouverte d'aluminium scellée au moyen d'une valve doseuse, une voie d'écoulement desséchée (constituée d'un joint d'étanchéité, d'une bague et d'une pastille d'agent déshydratant), un dispositif d'actionnement en plastique jaune, un embout buccal blanc muni d'un capuchon

protecteur gris et un indicateur de doses avec fenêtre de protection. Chaque inhalateur est emballé individuellement dans une pochette d'aluminium laminé contenant un sachet d'agent déshydratant et présenté dans une boîte.

L'actionnement de BREZTRI AEROSPHERE libère une dose mesurée contenant 170 microgrammes de budésonide, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,7 microgrammes de glycopyrronium) et 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol).

La dose libérée par un actionnement (soit la dose expulsée par l'embout buccal) contient 160 microgrammes de budésonide, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium) et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 4,8 microgrammes de fumarate de formotérol).

BREZTRI AEROSPHERE contient également un hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium) qui forment une co-suspension avec les cristaux de médicaments.

BREZTRI AEROSPHERE est offert dans une boîte contenant un inhalateur avec 56 ou 120 actionnements.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitements entraînant une hypokaliémie

Un traitement concomitant par des dérivés de la méthylxanthine, des corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone) ou des diurétiques sans épargne potassique peut potentialiser l'effet hypokaliémique initial des bêta₂-agonistes, et donc leur administration concomitante commande la prudence (voir [Hypokaliémie et hyperglycémie](#)).

Inhibiteurs β-adrénergiques

Les bêta-bloquants (y compris les gouttes pour les yeux) peuvent atténuer ou inhiber l'effet du formotérol. Par conséquent, les patients atteints de MPOC ne devraient pas normalement être traités par des bêta-bloquants. Toutefois, dans certaines circonstances, par exemple pour la prophylaxie après un infarctus du myocarde, il peut ne pas y avoir de solution de rechange acceptable à l'utilisation de bêta-bloquants chez les patients atteints de MPOC. Le cas échéant, le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagé, bien qu'on doive dans ce cas faire preuve de prudence.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme d'autres bêta₂-agonistes, BREZTRI AEROSPHERE doit être administré avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car tout effet de ces médicaments sur l'intervalle QT pourrait être amplifié. Les médicaments qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc peuvent être associés à un risque accru d'arythmies ventriculaires (voir [0 BREZTRI AEROSPHERE \(budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté\)](#) est une suspension pressurisée pour inhalation en aérosol-doseur comprenant une cartouche recouverte d'aluminium scellée au moyen d'une valve doseuse, une voie d'écoulement desséchée (constituée d'un joint d'étanchéité, d'une bague et d'une pastille d'agent déshydratant), un dispositif d'actionnement en plastique jaune, un embout buccal blanc muni d'un capuchon protecteur gris et un indicateur de doses avec fenêtre de protection. Chaque inhalateur est emballé individuellement dans une pochette d'aluminium laminé contenant un sachet d'agent déshydratant et présenté dans une boîte.

L'actionnement de BREZTRI AEROSPHERE libère une dose mesurée contenant 170 microgrammes de budésonide, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,7 microgrammes de glycopyrronium) et 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol).

La dose libérée par un actionnement (soit la dose expulsée par l'embout buccal) contient 160 microgrammes de budésonide, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium) et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 4,8 microgrammes de fumarate de formotérol).

BREZTRI AEROSPHERE contient également un hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium) qui forment une co-suspension avec les cristaux de médicaments.

BREZTRI AEROSPHERE est offert dans une boîte contenant un inhalateur avec 56 ou 120 actionnements.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicament	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4	EC	Augmentation prévue du risque d'effets secondaires généraux	La prudence est de mise pendant le traitement à long terme par un puissant inhibiteur du CYP 3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH et médicaments contenant du cobicistat).
Agents sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise pendant l'emploi concomitant de sympathomimétiques à longue durée d'action, peu importe la voie d'administration.
Dérivés de la méthylxanthine, corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone) ou diurétiques sans épargne potassique	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Bêta-bloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Les bêta-bloquants peuvent affaiblir l'effet des bêta ₂ -agonistes ou s'y opposer, entraînant de graves bronchospasmes.	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêta-bloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine oxydase 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.

Anticholinergiques	T	Interaction additive potentielle avec les anticholinergiques utilisés de façon concomitante	Éviter l'administration concomitante avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques, peu importe la voie d'administration.
--------------------	---	---	--

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-aliment n'a été réalisée. On ne s'attend à aucun effet d'importance clinique des aliments; par conséquent, aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été effectuée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été réalisée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune étude officielle concernant les effets du médicament sur les examens de laboratoire n'a été réalisée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) contient du budésonide, un glucocorticostéroïde, et deux bronchodilatateurs : le glycopyrronium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (anticholinergique), et le formotérol, un β_2 -agoniste à longue durée d'action. L'association de ces substances ayant des modes d'action différents entraîne une efficacité additive par rapport à celle de chacun des composants pris seul. Le mode d'action de chacun des médicaments est présenté ci-dessous.

Quand il est inhalé, le budésonide exerce une action anti-inflammatoire rapide (en quelques heures) et dépendante de la dose dans les voies respiratoires, ce qui atténue les symptômes et réduit le nombre d'exacerbations de la MPOC. Les effets indésirables du budésonide en inhalation sont moins graves que ceux des corticostéroïdes à action générale.

Le glycopyrronium a un délai d'action rapide et une affinité similaire pour les sous-types M1 à M5 des récepteurs muscariniques. Dans les voies respiratoires, il provoque une bronchodilatation par l'inhibition des récepteurs M3 des muscles lisses.

Le délai d'action du formotérol est rapide. Le formotérol provoque une bronchodilatation en causant un relâchement direct du muscle lisse des voies respiratoires par suite de l'augmentation du taux d'AMP cyclique attribuable à l'activation de l'adénylate cyclase.

En raison de la densité différentielle des récepteurs muscariniques et bêta₂-adrénergiques dans les voies respiratoires centrales et périphériques des poumons, les antagonistes muscariniques sont plus efficaces dans le relâchement des voies respiratoires centrales et les bêta₂-agonistes, dans le relâchement des voies respiratoires périphériques; le relâchement des voies respiratoires centrales et périphériques au moyen d'un traitement d'association pourrait contribuer aux effets bénéfiques d'un tel traitement sur la fonction respiratoire.

10.2 Pharmacodynamie

Délai d'action

Le délai d'action de BREZTRI AEROSPHERE est court. Le délai médian d'obtention d'une amélioration de 100 mL ou plus du VEMS a été de 5 minutes ou moins après la prise de la première dose le jour 1, une variation par rapport au début de l'étude de 166 mL (PT010005) et de 175 mL (PT010006) ayant été observée 5 minutes après la prise de BREZTRI AEROSPHERE.

Effets généraux liés à la classe des bêta₂-agonistes

L'administration par voie générale de bêta-agonistes est connue pour produire des effets généraux liés à la classe, dont l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, l'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle QTc. Administrés par inhalation, les bêta-agonistes ont des effets généraux limités en raison de leur administration topique dans le poumon, de la faiblesse des doses cliniques et du métabolisme de premier passage de la portion avalée de la dose.

Au cours de l'étude de 52 semaines PT010005 menée auprès de sujets atteints de MPOC, aucune tendance d'importance clinique n'a été observée au fil du temps dans les groupes traités en ce qui concerne les paramètres de laboratoire (dont le potassium et le glucose), les signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle systolique ou tension artérielle diastolique) ou les paramètres de l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia et de l'intervalle PR ou QRS). Après le début de l'étude, l'incidence de nouvelles modifications pouvant être cliniquement significatives des paramètres de laboratoire, des signes vitaux et des paramètres ECG, ou de l'aggravation de ces modifications, a en général été faible et semblable dans tous les groupes traités.

Effets cardiovasculaires

Il n'y a pas eu d'étude exhaustive sur l'effet de BREZTRI AEROSPHERE sur l'intervalle QT, car le budésonide n'est pas connu pour influencer sur l'intervalle QT. Le risque d'allongement de l'intervalle QTc avec le glycopyrronium/fumarate de formotérol a été évalué dans une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu, à dose unique et contrôlée par placebo et témoin positif chez 69 sujets sains. Les différences moyennes les plus importantes (intervalle de confiance [IC] à 90 %) par rapport au placebo dans l'intervalle QTc corrigé selon les valeurs initiales mesurées après l'administration d'une dose unique de l'association du glycopyrronium et du fumarate de formotérol dihydraté à 14,4/10 mcg (dose thérapeutique) et à 115,2/40 mcg (dose suprathérapeutique), étaient respectivement de 3,1 ms (1,4 à 4,7) à 0,17 h et de 7,6 ms (6,0 à 9,2) à 0,33 h. Aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé dans le groupe traité uniquement par 132,8 mcg de glycopyrronium.

Une augmentation dépendante de la dose de la fréquence cardiaque a également été observée. Les différences moyennes les plus importantes (intervalle de confiance à 90 %) par rapport au placebo dans la fréquence cardiaque corrigée selon les valeurs initiales étaient respectivement de 3,3 battements/min (1,8 à 4,9) à 0,1 h et de 7,6 battements/min (5,6 à 9,5) à 0,17 h suivant l'administration de l'association du glycopyrronium et du fumarate de formotérol dihydraté à 14,4/10 mcg (dose thérapeutique) et à 115,2/40 mcg (dose suprathérapeutique).

Le budésonide n'est pas reconnu pour influencer sur le rythme cardiaque. L'effet du glycopyrronium et/ou du fumarate de formotérol dihydraté sur le rythme cardiaque chez des sujets atteints de MPOC a été évalué par des enregistrements par appareil Holter sur 24 heures à 16 semaines dans l'étude PT010005. Tous les traitements consistaient en deux inhalations, deux fois par jour. La population soumise aux enregistrements par appareil Holter dans l'étude PT010005 était composée de 180 sujets traités par BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg, de 160 sujets traités par l'association glycopyrronium/fumarate de formotérol (GFF en A-D à 14,4/10 mcg) et de 183 sujets traités par l'association budésonide/fumarate de formotérol (BFF en A-D à 320/10 mcg). Les résultats de cette sous-étude chez les patients atteints de MPOC ont montré qu'il n'y avait pas de différences notables entre les groupes traités quant aux critères d'évaluation relatifs aux enregistrements par appareil Holter, dont la fréquence cardiaque (variation par rapport au début de l'étude : moyenne pendant 24 heures, moyenne diurne, moyenne nocturne, valeur maximale et minimale sur 24 heures), les arythmies ventriculaires et les arythmies supraventriculaires. Aucun effet d'importance clinique sur le rythme cardiaque n'a été observé dans l'ensemble des groupes de traitement, y compris pour ce qui est de la fréquence cardiaque (variation par rapport au début de l'étude : moyenne pendant 24 heures, moyenne diurne, moyenne nocturne, valeur maximale et minimale sur 24 heures), des arythmies ventriculaires et des arythmies supraventriculaires.

Effets sur l'axe HSS

L'évaluation des effets de BREZTRI AEROSPHERE sur l'axe HSS reposait sur la mesure pendant 24 heures du cortisol plasmatique au début de l'étude et à la semaine 24 chez des sujets atteints de MPOC. Le rapport moyen géométrique (semaine 24 par rapport au début de l'étude) était de 0,86 pour BREZTRI AEROSPHERE et de 0,94 pour le GFF en A-D à 14,4 mcg/10 mcg.

Effets sur la densité osseuse et les yeux

Les effets de BREZTRI AEROSPHERE sur la densité osseuse et les yeux ont été évalués dans un sous-groupe de patients de l'étude PT010006 qui ont été admis à l'étude de prolongation PT010008 de 28 semaines et ont donc reçu un traitement d'une durée totale maximale de 52 semaines. Lors de l'étude PT010006, la non-infériorité de BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg par rapport au GFF en A-D à 14,4/10 mcg a été montrée quant aux critères d'évaluation principaux relatifs à la densité minérale osseuse et aux yeux. Chez les patients de l'étude PT010005 ayant été traités pendant un maximum de 52 semaines, l'incidence de cataractes a été comparable dans tous les groupes de traitement, avec ou sans budésonide.

10.3 Pharmacocinétique

La linéarité de la pharmacocinétique du budésonide (80 à 320 mcg), du bromure de glycopyrronium (18 à 144 mcg) et du fumarate de formotérol (2,4 à 38,4 mcg) a été démontrée. Les renseignements sur la pharmacocinétique du glycopyrrolate et du fumarate de formotérol sont pour les fragments actifs, soit respectivement le glycopyrronium et le formotérol. Les paramètres pharmacocinétiques du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol que contient BREZTRI AEROSPHERE sont comparables à ceux du budésonide, du glycopyrronium et du

formotérol que contiennent les associations budésonide/formotérol et bromure de glycopyrronium/formotérol, selon les études menées auprès de sujets en bonne santé (dose unique) ou atteints de MPOC (dose répétée).

Tableau 6 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de BREZTRI AEROSPHERE chez des sujets atteints de MPOC

	C_{\max}^1 (pg/mL)	T_{\max}^2 (h)	$t_{1/2}^1$ (h)	ASC_{0-12}^1 (pg·h/mL)	CL^1 (L/h)
Dose unique³					
Budésonide	709,3 (57,2)	0,33 (0,10; 1,03)	6,2 (24,7)	2407 (45,4)	106,8 (41,0)
Glycopyrronium	17,2 (80,7)	0,03 (0,03; 4,00)	8,5 (131,8)	42,5 (45,8)	235,5 (85,1)
Formotérol	6,4 (48,1)	0,33 (0,10; 9,97)	5,9 (40,7)	32,6 (30,3)	208,8 (33,7)
Dose répétée⁴					
Budésonide	663,2 (65,8)	0,67 (0,10; 2,00)	S.O.	3005 (58,5)	S.O.
Glycopyrronium	18,3 (65,4)	0,10 (0,03; 1,00)	S.O.	73,9 (52,9)	S.O.
Formotérol	7,4 (38,1)	0,67 (0,03; 12,00)	S.O.	47,4 (30,0)	S.O.

S.O. sans objet

¹ Exprimé sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation)

² Exprimé sous forme de valeurs médianes (intervalle)

³ Évaluation effectuée après l'administration d'une dose unique le premier jour du traitement (jour 1)

⁴ Évaluation effectuée après 7 jours de traitement

Absorption

Budésonide

Après l'administration par inhalation de BREZTRI AEROSPHERE chez des sujets atteints de MPOC, la C_{\max} du budésonide est atteinte après 20 à 40 minutes. L'état d'équilibre est atteint après 1 jour environ d'administration répétée de BREZTRI AEROSPHERE et le degré d'exposition est environ 1,3 fois plus élevé qu'après la première dose.

Glycopyrronium

Après l'administration par inhalation de BREZTRI AEROSPHERE chez des sujets atteints de MPOC, la C_{\max} du glycopyrronium est atteinte après 6 minutes. L'état d'équilibre est atteint après 3 jours environ d'administration répétée de BREZTRI AEROSPHERE et le degré d'exposition est environ 1,8 fois plus élevé qu'après la première dose.

Formotérol

Après l'administration par inhalation de BREZTRI AEROSPHERE chez des sujets atteints de MPOC, la C_{\max} du formotérol est atteinte après 40 à 60 minutes. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours environ d'administration répétée de BREZTRI AEROSPHERE et le degré d'exposition est environ 1,4 fois plus élevé qu'après la première dose.

Distribution

Budésonide

Le volume de distribution apparent estimatif du budésonide à l'état d'équilibre est de 1200 L selon l'analyse pharmacocinétique de population. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % pour le budésonide.

Glycopyrronium

Le volume de distribution apparent estimatif du glycopyrronium à l'état d'équilibre est de 5500 L selon l'analyse pharmacocinétique de population. À des concentrations allant de 2 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du glycopyrronium était de 43 % à 54 %.

Formotérol

Le volume de distribution apparent estimatif du formotérol à l'état d'équilibre est de 2400 L selon l'analyse pharmacocinétique de population. À des concentrations allant de 10 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du formotérol était de 46 % à 58 %.

Métabolisme

Budésonide

Le budésonide subit une biotransformation importante (environ 90 %) lors de son premier passage dans le foie et les métabolites ainsi formés sont dotés d'une faible activité glucocorticostéroïde. L'activité glucocorticostéroïde des principaux métabolites, le 6 β -hydroxybudésonide et la 16 α -hydroxyprednisolone, n'atteint pas 1 % de celle du budésonide.

Glycopyrronium

Selon la littérature et une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, le métabolisme joue un rôle mineur dans l'élimination globale du glycopyrronium. Le CYP2D6 s'est révélé la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du glycopyrronium.

Formotérol

Le formotérol est principalement métabolisé par glucuronidation directe et par O-déméthylation suivie de glucuroconjugaison produisant des métabolites inactifs. Les voies métaboliques secondaires comprennent la déformylation et la sulfoconjugaison. Le CYP2D6 et le CYP2C sont les principales enzymes responsables de l'O-déméthylation.

Élimination

Budésonide

Le budésonide est éliminé par un métabolisme catalysé principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont excrétés dans l'urine comme tels ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale efficace dérivée de l'analyse pharmacocinétique de population est de 5 heures.

Glycopyrronium

Après l'administration i.v. d'une dose de 0,2 mg de glycopyrronium radiomarqué, 85 % de la dose a été récupérée dans l'urine 48 heures plus tard, et une partie de la radioactivité a également été récupérée dans la bile. La demi-vie d'élimination terminale efficace dérivée de l'analyse pharmacocinétique de population est de 15 heures.

Formotérol

L'excrétion du formotérol a été étudiée auprès de 6 volontaires en bonne santé après l'administration simultanée de formotérol radiomarqué par les voies orale et intraveineuse. Au cours de cette étude, 62 % de la radioactivité liée au médicament a été excrétée dans l'urine et 24 % a été éliminée dans les fèces. La demi-vie d'élimination terminale efficace dérivée de l'analyse pharmacocinétique de population est de 10 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Âge, sexe, origine ethnique et poids :**

Une analyse pharmacocinétique de population du budésonide a été menée à l'aide des données recueillies chez 220 sujets atteints de MPOC. Les caractéristiques pharmacocinétiques du budésonide sont bien décrites par un modèle à trois compartiments avec une cinétique d'absorption de premier ordre. La clairance typique (CL/F) du budésonide est de 122 L/h.

Une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium a été menée à l'aide des données recueillies chez 481 sujets atteints de MPOC. Les caractéristiques pharmacocinétiques du glycopyrronium sont bien décrites par un modèle à deux compartiments avec une cinétique d'absorption de premier ordre et une cinétique d'élimination linéaire. La clairance typique (CL/F) du glycopyrronium est de 166 L/h.

Une analyse pharmacocinétique de population du formotérol a été menée à l'aide des données recueillies chez 663 sujets atteints de MPOC. Les caractéristiques pharmacocinétiques du formotérol sont bien décrites par un modèle à deux compartiments avec une cinétique d'absorption de premier ordre et une cinétique d'élimination linéaire. La clairance typique (CL/F) du formotérol est de 124 L/h.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction des effets de l'âge, du sexe ou du poids sur les paramètres pharmacocinétiques du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol.

On n'a noté aucune différence majeure dans l'exposition générale totale (ASC) pour tous les composants entre les sujets japonais, chinois et occidentaux en santé. Il n'y a pas suffisamment de données pharmacocinétiques disponibles en rapport avec d'autres groupes ethniques ou d'autres races.

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** BREZTRI AEROSPHERE n'a pas été évalué chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** D'après les données disponibles, aucun ajustement posologique de BREZTRI AEROSPHERE n'est nécessaire chez les patients âgés.

Des essais de confirmation sur le traitement de la MPOC par BREZTRI AEROSPHERE ont été menés auprès de 343 sujets de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude de la pharmacocinétique de BREZTRI AEROSPHERE n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Toutefois, comme le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, on peut prévoir une augmentation de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Comme le glycopyrronium est principalement éliminé de la grande circulation par voie rénale, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur l'exposition générale.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol.

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition au budésonide, au glycopyrronium et au formotérol pendant une période allant jusqu'à 24 semaines a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population. Le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) variait entre 31 et 192 mL/min, ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée à nulle. Une simulation de l'exposition générale (ASC₀₋₁₂) au glycopyrronium chez les sujets atteints de MPOC présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe de 45 mL/min) est environ 68 % plus élevée que chez les sujets atteints de MPOC dont la fonction rénale est normale (TFGe de > 90 mL/min). La fonction rénale s'est révélée sans effet sur l'exposition au budésonide ou au formotérol.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30°C, dans un endroit sec.

BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté) doit être conservé à l'intérieur de la pochette d'aluminium scellée jusqu'au début de la période d'administration. Une fois retiré de la pochette d'aluminium, BREZTRI AEROSPHERE doit être utilisé dans les délais suivants :

- 6 semaines (format de 56 actionnements);
- 3 mois (format de 120 actionnements).

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

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

La cartouche ne doit pas être brisée, perforée ni brûlée, même lorsqu'elle semble vide. Ne pas utiliser ni entreposer près d'une source de chaleur ou d'une flamme nue. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C et protéger du gel. Si l'inhalateur a été exposé au gel, le médicament doit être laissé à la température ambiante pendant 1 heure avant d'être administré.

Le dispositif d'actionnement doit être rincé toutes les semaines.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

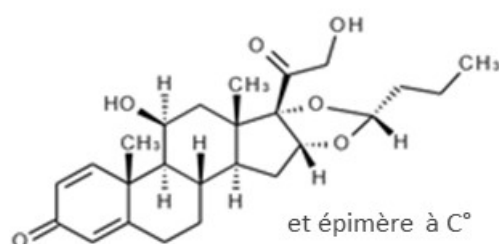
Dénomination commune : budésoude

Nom chimique :

(22RS)-16 α ,17 α -propylméthylènedioxyregna-1,4-diène-11 β ,21-diol-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₄O₆; 430,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanchâtre. Le budésoude contient les épimères 22R et 22S dans un rapport approximatif de 53:47. Son point de fusion se situe entre 224 et 232 °C, où il y a décomposition.

Pratiquement insoluble dans l'eau et l'heptane, très peu soluble dans l'éthanol et franchement soluble dans le chloroforme.

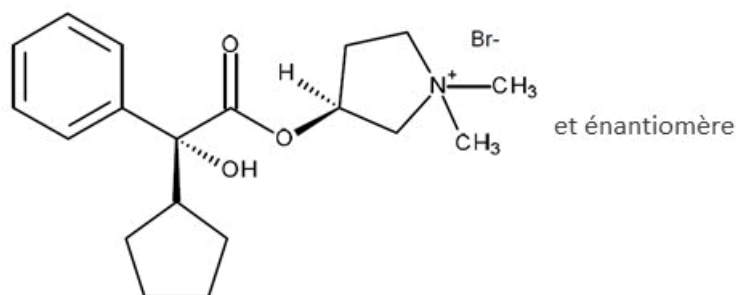
Dénomination commune : bromure de glycopyrronium

Nom chimique :

3-[(2-cyclopent(3S*)-(±)-3-[(2R*-(±))-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétyl]oxy)-1,1-diméthylpyrrolidinium

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₈BrNO₃; 398,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou quasi blanche. Contient 2 centres chiraux et est un racémate des diastéréomères R,S et S,R. Son point de fusion se situe entre 191 et 195 °C.

Franchement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

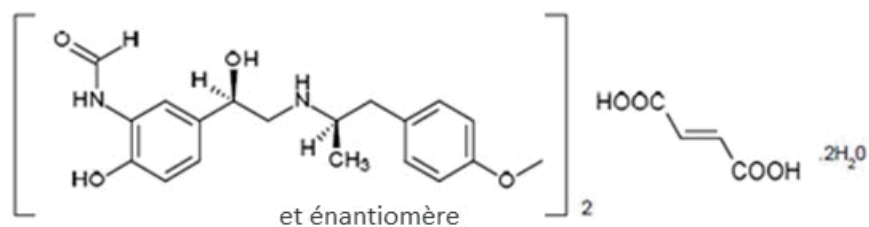
Dénomination commune : fumarate de formotérol dihydraté

Nom chimique :

(R*,R*)-(±)-N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-(4-hydroxyphényl)-2-propanyl]amino]éthyl]phényl]formamide, (2E)-2-butendioate (2:1), dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot (H_2O)_2$; 840,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou quasi blanche ou légèrement jaunâtre. Contient 2 centres chiraux et est un racémate d'un mélange 1:1 des diastéréomères R,R et S,S. Son point de fusion se situe entre 138 et 140 °C.

Légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans le 2-propanol et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

MPOC

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques portant sur la MPOC

Étude	Plan de l'étude	Traitement et posologie ¹	Sujets de l'étude ² Âge moyen (écart) Sexe (%)	Principal critère d'évaluation de l'efficacité
PT010005	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles visant à comparer BGF en A-D à GFF en A-D et à BFF en A-D des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité contre les exacerbations de la MPOC pendant 52 semaines chez des sujets atteints de MPOC modérée à très grave	BREZTRI AEROSPHERE (320/14,4/10 mcg) deux fois par jour. budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol (BGF en A-D) à 160/14,4/10 mcg deux fois par jour GFF en A-D à 14,4/10 mcg deux fois par jour. BFF en A-D à 320/10 mcg deux fois par jour	BREZTRI AEROSPHERE : 2137 BGF en A-D : 2121 GFF en A-D : 2120 BFF en A-D : 2131 <i>Total</i> : 8509 65 ans (40 à 81 ans) 5081 hommes (59,7 %) et 3428 femmes (40,3 %)	Taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC
PT010006	Étude multicentrique de 24 semaines à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et en administration prolongée visant à comparer l'efficacité et	BREZTRI AEROSPHERE (320/14,4/10 mcg) deux fois par jour. GFF en A-D à 14,4/10 mcg deux fois par jour. BFF en A-D à 320/10 mcg deux fois par jour Traitement ouvert par	BREZTRI AEROSPHERE : 639 GFF en A-D : 625 BFF en A-D : 314 Traitement ouvert par budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en PSI	ASC ₀₋₄ du VEMS et variation du VEMS minimal du matin, avant la prise du médicament, entre le début et la 24 ^e semaine de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Traitement et posologie ¹	Sujets de l'étude ² Âge moyen (écart) Sexe (%)	Principal critère d'évaluation de l'efficacité
	l'innocuité de BGF en A-D à GFF en A-D et à BFF en A-D à celles de l'association budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en PSI (témoin actif) chez des sujets atteints de MPOC modérée à très grave	budésonide/ fumarate de formotérol dihydraté en PSI (400/12 mcg) deux fois par jour	(comparateur actif) : 318 Total : 1896 65,5 ans (40 à 80 ans) 1350 hommes (71,2 %) et 546 femmes (28,8 %)	

Abréviations : VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; ASC_{0-4} = aire sous la courbe de 0 à 4 heures; BGF = budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol; GFF = glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; BFF = budésonide/fumarate de formotérol dihydraté; A-D = aérosol-doseur; PSI = poudre sèche pour inhalation

¹ Administration de deux inhalations par voie orale de BREZTRI AEROSPHERE, de l'association BGF en A-D à 80/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg, de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg ou de l'association budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en PSI à 200/6 mcg (traitement ouvert), deux fois par jour.

² Population en intention de traiter modifiée : tous les sujets répartis au hasard et traités chez lesquels on avait obtenu des données entre la répartition aléatoire et l'abandon du médicament à l'étude.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de BREZTRI AEROSPHERE ont été évaluées dans le cadre de deux essais multicentriques à répartition aléatoire menés à double insu dans des groupes parallèles (PT010005 et PT010006) chez des patients atteints de MPOC modérée à très grave dont la maladie est restée symptomatique (score au questionnaire CAT [*COPD Assessment Test*] de 10 ou plus) après avoir suivi au moins deux traitements d'entretien de la MPOC par inhalation pendant au moins 6 semaines avant la sélection.

PT010005 est un essai de 52 semaines (N = 8509) ayant comparé BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg ou l'association budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté (BGF en A-D) à 160/14,4/10 mcg deux fois par jour à l'association glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté (GFF en A-D) à 14,4/10 mcg et à l'association budésonide/fumarate de formotérol dihydraté (BFF en A-D) à 320/10 mcg deux fois par jour. Les patients étaient atteints de MPOC modérée à très grave (VEMS après la prise d'un bronchodilatateur de $\geq 25\%$ à $< 65\%$ de la valeur théorique), et avaient présenté au moins une exacerbation modérée ou grave de la MPOC dans l'année précédant la sélection. Les patients avaient en moyenne 65 ans et 52 % d'entre eux avaient 65 ans et plus. Pendant la période de sélection, le VEMS moyen après la prise d'un bronchodilatateur était de 43 % de la valeur théorique. Le score moyen au questionnaire CAT était de 19,6. Avant la sélection, un total de 81 % des sujets recevaient un traitement comportant un CSI. Au début de l'étude, les traitements les plus courants contre la MPOC étaient les suivants : CSI/AMLA/BALA (39 %), CSI/BALA (31 %) et AMLA/BALA (14 %).

Le principal critère d'évaluation était le taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC. L'exacerbation était définie comme une aggravation d'au moins 2 symptômes majeurs (dyspnée, volume des expectorations et couleur des expectorations) ou une aggravation d'un des symptômes majeurs accompagnée d'un des symptômes mineurs suivants : toux, respiration sifflante, mal de gorge, rhume (écoulement nasal et/ou congestion nasale) et fièvre sans autre cause pendant au moins 2 jours consécutifs. Les exacerbations étaient considérées comme étant de gravité modérée si un traitement d'au moins 3 jours par des corticostéroïdes à action générale et/ou des antibiotiques était nécessaire. Les exacerbations étaient considérées comme étant graves si elles entraînaient l'hospitalisation ou le décès. Les critères d'évaluation secondaires étaient le délai de survenue de la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC, le taux des exacerbations graves de la MPOC, le taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC chez les sujets ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou graves de la MPOC au cours de l'année précédente, la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du score total au questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 de l'utilisation quotidienne moyenne du sulfate d'albutérol (médicament de secours), le score focal TDI (Transition Dyspnea Index) pendant 24 semaines, la variation entre le début de l'étude et la semaine 52 du score total au questionnaire EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) et le délai de survenue du décès (toutes causes confondues). Les principaux critères d'évaluation de la sous-étude fondée sur le test de fonction respiratoire étaient la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS minimal (BREZTRI AEROSPHERE vs GFF en A-D) et de l'ASC₀₋₄ du VEMS (BREZTRI AEROSPHERE vs BFF en A-D).

PT010006 est un essai de 24 semaines (N = 1896) ayant comparé BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg deux fois par jour à l'association glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté (GFF en A-D à 14,4/10 mcg), à l'association budésonide/fumarate de formotérol dihydraté (BFF en A-D à 320/10 mcg) et à un traitement ouvert par budésonide/fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche pour inhalation (PSI) à 400/12 mcg deux fois par jour, tous administrés deux fois par jour.

Les deux principaux critères d'évaluation de l'étude PT010006 étaient l'aire sous la courbe du VEMS de 0 à 4 heures (ASC₀₋₄ du VEMS) (BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg vs BFF en A-D à 320/10 mcg) et la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS minimal du matin, avant la prise du médicament (BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg vs GFF en A-D à 14,4/10 mcg). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS minimal du matin, avant la prise du médicament (BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg vs BFF en A-D à 320/10 mcg), la variation maximale entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS dans les 4 heures suivant la prise du médicament, le taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC, le score focal TDI pendant 24 semaines, le délai de survenue d'une détérioration cliniquement importante (DCI), la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du score total au questionnaire SGRQ, la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 de l'utilisation quotidienne moyenne de Ventolin HFA (médicament de secours), la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du score total à l'échelle E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms) et le délai d'action le jour 1.

L'étude PT010006 a été menée auprès de patients atteints de MPOC modérée à très grave (VEMS de ≥ 25 % à < 80 % de la valeur théorique). Des antécédents d'exacerbations au cours des 12 mois précédents n'étaient pas nécessaires chez les sujets de l'étude PT010006 : 74 % des patients n'avaient pas présenté d'exacerbations modérées ou graves au cours de l'année précédente. Les patients avaient en moyenne 65 ans et 55 % d'entre eux avaient 65 ans et plus. Pendant la période de sélection, le VEMS moyen après la prise d'un bronchodilatateur était de 50 % de la valeur théorique. Le score moyen au questionnaire CAT était de 18,3 et, avant la sélection, un total de 72 % des sujets recevaient un traitement comportant un CSI. Au début de l'étude, les traitements d'association les plus courants contre la MPOC étaient les suivants : CSI/AMLA/BALA (27 %), CSI/BALA (38 %) et AMLA/BALA (20 %).

Effets sur les exacerbations – Étude PT010005

Taux d'exacerbations modérées ou graves

BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit une réduction statistiquement significative du taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC pendant 52 semaines, soit de 24 % et 13 % par rapport aux associations GFF en A-D et BFF en A-D, respectivement (voir [tableau 8](#)).

Taux des exacerbations graves ayant entraîné une hospitalisation ou le décès

BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit une réduction statistiquement significative du taux des exacerbations graves de la MPOC pendant 52 semaines, soit de 20 % (RRI : 0,80; IC à 95 % : 0,66 à 0,97; $p = 0,0221$) par rapport à l'association BFF en A-D.

BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit une réduction numérique du taux des exacerbations graves de la MPOC pendant 52 semaines, soit de 16 % (RRI : 0,84; IC à 95 % : 0,69 à 1,03; $p = 0,0944$) par rapport à l'association GFF en A-D.

Des bienfaits sur les exacerbations ont été observés chez les patients atteints de MPOC modérée, grave et très grave.

Tableau 8 – Exacerbations modérées ou graves de la MPOC, étude PT010005

	BREZTRI AEROSPHERE¹ 320/14,4/10 mcg (N = 2137)	GFF en A-D¹ 14,4/10 mcg (N = 2120)	BFF en A-D¹ 320/10 mcg (N = 2131)
Taux des exacerbations modérées ou graves pendant 52 semaines			
Taux	1,08	1,42	1,24
Rapport des taux : BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg vs comparateur		0,76	0,87
Réduction		24 %	13 %
IC à 95 %		(0,69 à 0,83)	(0,79 à 0,95)
Valeur p		$p < 0,0001$	$p = 0,0027$

Abréviations : IC = intervalle de confiance

¹ Administration de deux inhalations par voie orale de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5,0 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg deux fois par jour.

Effets sur les exacerbations – Étude PT010006

BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit une réduction statistiquement significative du taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC pendant 24 semaines, soit de 52 % (RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,37 à 0,64; $p < 0,0001$) par rapport à l'association GFF en A-D. BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit une réduction numérique du taux des exacerbations modérées ou graves de la MPOC, soit de 18 % par rapport à l'association BFF en A-D.

Effets sur la fonction respiratoire – Études PT010005 et PT010006

Au cours des études PT010005 et PT010006, BREZTRI AEROSPHERE a produit des améliorations statistiquement significatives de la fonction respiratoire (VEMS) par rapport aux associations GFF en A-D et BFF en A-D (voir [tableau 9](#) et [tableau 10](#) et [figure 1](#) et [figure 2](#)). Les améliorations de la fonction respiratoire se sont maintenues pendant 24 semaines dans les deux études et pendant 52 semaines dans l'étude PT010005.

Au cours des deux études, il y a eu des améliorations systématiques de la fonction respiratoire dans les sous-groupes fondés sur l'âge, le sexe, le degré de restriction du débit aérien (modéré, grave et très grave) et l'utilisation antérieure d'un corticostéroïde en inhalation.

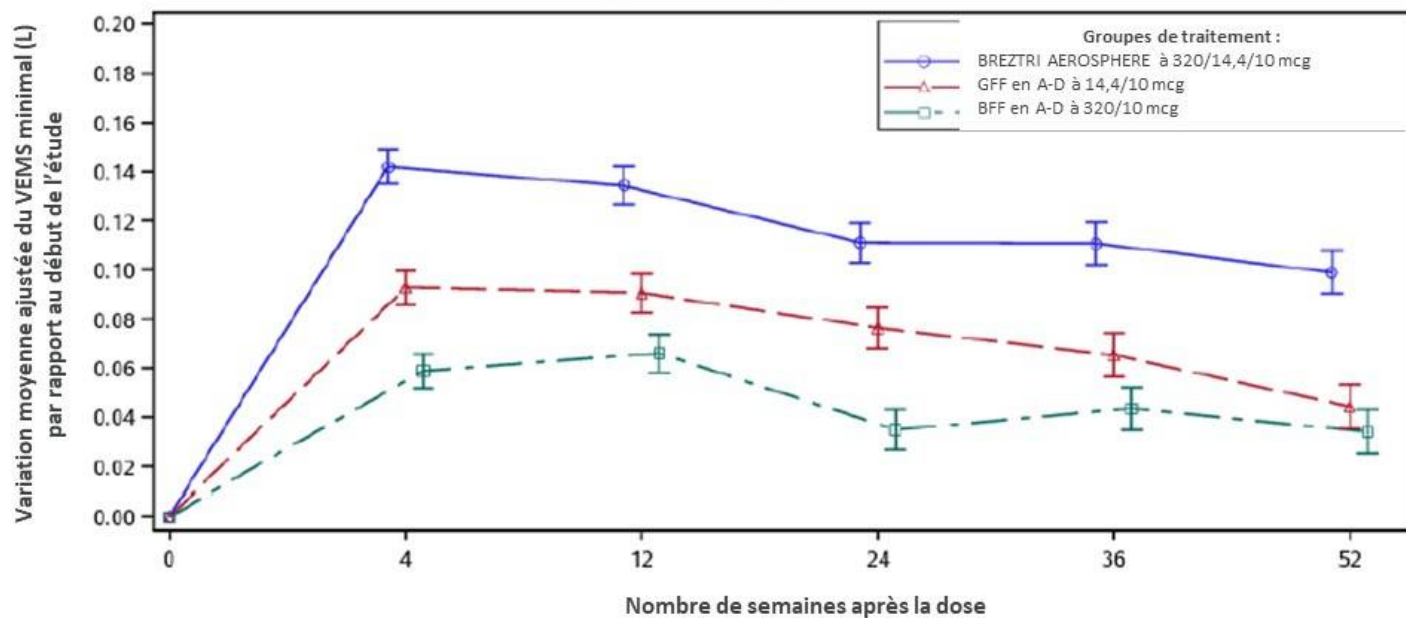
Tableau 9 – Analyse de la fonction respiratoire, étude PT010005

	BREZTRI AEROSPHERE ¹ 320/14,4/10 mcg (N = 747)	GFF en A-D ¹ 14,4/10 mcg (N = 779)	BFF en A-D ¹ 320/10 mcg (N = 755)	Différence entre les traitements IC à 95 %	
				BREZTRI AEROSPHERE vs GFF en A-D	BREZTRI AEROSPHERE vs BFF en A-D
VEMS minimal (mL) pendant 24 semaines, variation de la MMC par rapport au début de l'étude (ET)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 mL (25 à 60) $p < 0,0001^*$	76 mL (58 à 94) $p < 0,0001$
ASC ₀₋₄ du VEMS pendant 24 semaines; variation de la MMC par rapport au début de l'étude (ET)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 mL (31 à 66) $p < 0,0001$	99 mL (82 à 117) $p < 0,0001^*$

¹ Administration de deux inhalations par voie orale de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg deux fois par jour.

* Donnée statistiquement significative

Figure 1 – Variation moyenne ajustée du VEMS (L) minimal du matin, avant la prise du médicament ± ET par rapport au début de l'étude – Sous-étude fondée sur le test de fonction respiratoire (population en intention de traiter modifiée)



Abréviations : VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; GFF = glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; BFF = budésonide/fumarate de formotérol dihydraté; A-D = aérosol-doseur

¹ Administration de deux inhalations de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg deux fois par jour.

Tableau 10 – Analyse de la fonction respiratoire, étude PT010006

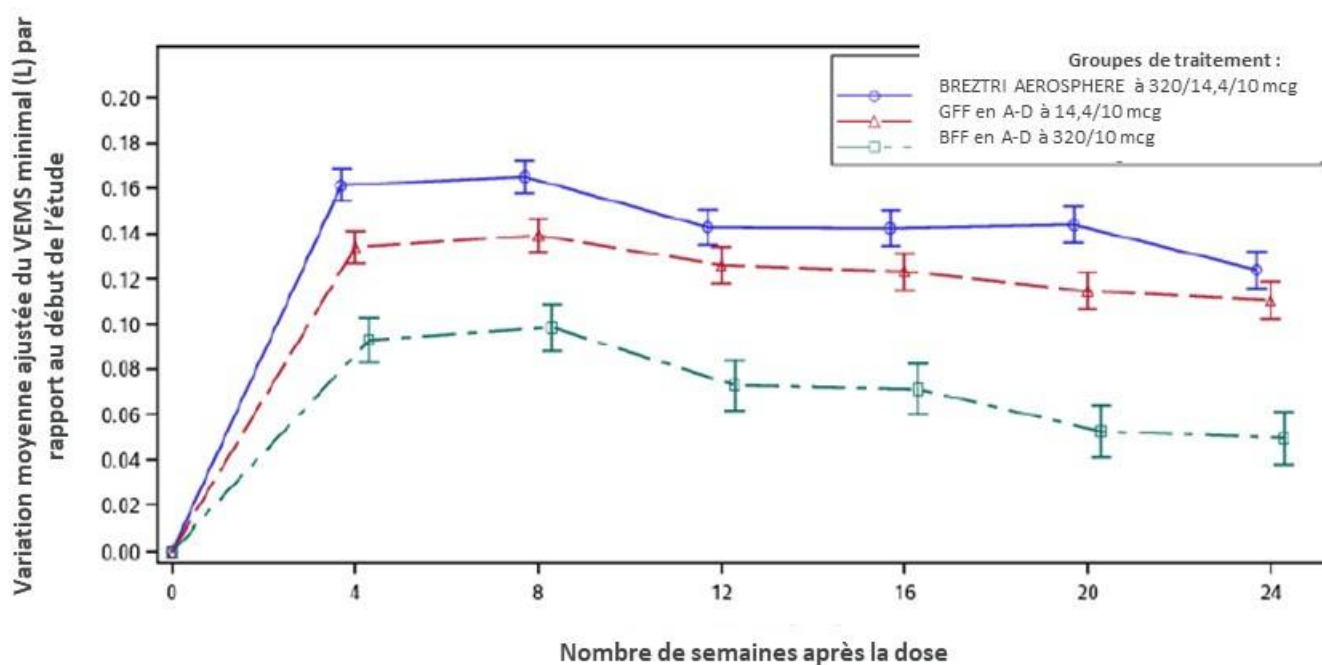
	BREZTRI AEROSPHERE ¹ 320/14,4/10 mcg (N = 639)	GFF en A-D ¹ 14,4/10 mcg (N = 625)	BFF en A-D ¹ 320/10 mcg (N = 314)	Différence entre les traitements IC à 95 %	
				BREZTRI AEROSPHERE vs GFF en A-D	BREZTRI AEROSPHERE vs BFF en A-D
VEMS minimal (mL) pendant 24 semaines, variation de la MMC par rapport au début de l'étude (ET)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	22 mL (4, 39) p = 0,0139*	74 mL (52, 95) p < 0,0001*

ASC ₀₋₄ du VEMS pendant 24 semaines ; variation de la MMC par rapport au début de l'étude (ET)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	16 mL (-6, 38) p = 0,1448	104 mL (77, 131) p < 0,0001*
---	-----------	-----------	------------	------------------------------	---------------------------------

¹ Administration de deux inhalations par voie orale de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg, deux fois par jour.

* Donnée statistiquement significative

Figure 2 – Variation moyenne ajustée du VEMS (L) minimal du matin, avant la prise du médicament ± ET par rapport au début de l'étude (population en intention de traiter modifiée)



Abréviations : VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; GFF = glycopyrronium et fumarate de formotérol dihydraté; BFF = budésonide et fumarate de formotérol dihydraté; A-D = aérosol-doseur.

¹ Administration de deux inhalations de BREZTRI AEROSPHERE à 160/7,2/5 mcg, de l'association GFF en A-D à 7,2/5 mcg ou de l'association BFF en A-D à 160/5 mcg, deux fois par jour.

Effets sur les symptômes et la qualité de vie

Au cours de l'étude PT010005, BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit des améliorations statistiquement significatives pendant 24 semaines de l'essoufflement (selon le score TDI) et des améliorations statistiquement significatives de l'état de santé propre à la maladie (selon le questionnaire SGRQ) par rapport aux associations GFF en A-D et BFF en A-D.

Au cours de l'étude PT010006, BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg a produit des améliorations numériques de l'essoufflement (selon le score TDI) et des améliorations numériques de l'état de santé propre à la maladie (selon le questionnaire SGRQ) par rapport aux associations GFF en A-D et BFF en A-D.

Au cours de l'étude PT010005, une analyse des patients répondants selon le questionnaire SGRQ (réponse définie comme une réduction d'au moins 4 points du score au questionnaire SGRQ par rapport au début de l'étude) a révélé qu'il y avait un pourcentage plus grand de répondants après 24 semaines dans le groupe traité par BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg (52 %) que dans les groupes recevant l'association GFF en A-D (42 %) et l'association BFF en A-D (45 %).

Au cours de l'étude PT010006, une analyse des patients répondants selon le questionnaire SGRQ a révélé qu'il y avait un pourcentage plus grand de répondants après 24 semaines dans le groupe traité par BREZTRI AEROSPHERE à 320/14,4/10 mcg (47 %) que dans les groupes recevant l'association GFF en A-D (41 %) et l'association BFF en A-D (40 %).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

À l'issue des études classiques de l'innocuité pharmacologique, de la toxicité de doses répétées, de la génotoxicité et de la carcinogénicité, les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain.

La toxicité du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol observée au cours des études sur les animaux été semblable que les médicaments soient administrés ensemble ou séparément. Les effets étaient associés aux actions pharmacologiques ou aux réponses adaptatives mineures souvent observées au cours des études de toxicologie de l'inhalation et dépendaient de la dose.

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité ou de toxicologie de la reproduction n'a été menée sur BREZTRI AEROSPHERE (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté).

Deux excipients de BREZTRI AEROSPHERE, la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et le chlorure de calcium, entrent dans la composition des particules poreuses séchées par pulvérisation dans le propulseur liquide pressurisé (HFA-134a). L'innocuité du HFA-134a a fait l'objet d'évaluations exhaustives au cours d'études précliniques. La DSPC et le chlorure de calcium sont depuis longtemps utilisés en toute innocuité chez l'humain et sont des excipients approuvés partout dans le monde. De plus, les études de toxicologie de l'inhalation sur BREZTRI AEROSPHERE n'ont montré aucun signe de toxicité attribuable aux excipients.

Cancérogénicité/mutagénicité

Budésonide : Le budésonide n'a pas eu de potentiel tumorigène chez les souris. Chez le rat, il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires, laquelle est considérée chez le rat comme un effet de classe de l'exposition à long terme aux corticostéroïdes.

Glycopyrronium : Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé au cours d'études de 2 ans sur le rat et la souris.

Formotérol : Une légère augmentation de la fréquence des léiomyomes utérins a été observée chez des rates et des souris traitées par le formotérol, un effet considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une longue durée d'exposition à des doses élevées d'un agoniste bêta₂-adrénergique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Budésonide : Des études sur la reproduction animale ont démontré que les glucocorticostéroïdes, tels que le budésonide, entraînaient des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats d'expériences animales ne sont toutefois pas pertinents chez l'humain aux doses recommandées.

Glycopyrronium : Les études sur la reproduction animale utilisant du glycopyrronium ont révélé une réduction du poids fœtal chez le rat et le lapin, et un faible gain du poids corporel a été observé chez la descendance des rates avant le sevrage, mais seulement à des doses très fortes par rapport à celles utilisées en clinique.

Formotérol : Les études sur la reproduction animale utilisant du formotérol ont révélé une certaine diminution de la fertilité chez le rat mâle à des taux d'exposition générale élevés et des pertes d'implantation, ainsi qu'une baisse de la survie postnatale et du poids à la naissance à des taux d'exposition considérablement plus élevés que ceux atteints durant l'utilisation clinique.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Glycopyrronium (sous forme de bromure) / fumarate de formotérol dihydraté en aérosol pressurisé pour inhalation, 8,3 mcg / 5,8 mcg par actionnement mesuré, numéro de contrôle 252007, AstraZeneca Canada Inc. (2 juin 2021).
2. Monographie d'OXEZE® TURBUHALER® en poudre sèche pour inhalation orale, 6 mcg/dose et 12 mcg/dose, numéro de contrôle 213703, AstraZeneca Canada Inc. (23 avril 2018).
3. Monographie de SYMBICORT® TURBUHALER® en poudre sèche pour inhalation orale, 100 mcg de budésonide et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté, 200 mcg de budésonide et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté, 400 mcg de budésonide et 12 mcg de fumarate de formotérol dihydraté, numéro de contrôle 244507, AstraZeneca Canada Inc. (8 février 2021).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

BREZTRI^{MC} AEROSPHERE[®]

budésonide / glycopyrronium / fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **BREZTRI^{MC} AEROSPHERE[®]** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BREZTRI AEROSPHERE** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on BREZTRI AEROSPHERE?

- BREZTRI AEROSPHERE est utilisé chez les adultes pour le traitement à long terme d'une maladie pulmonaire appelée «maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)», y compris la bronchite chronique et l'emphysème.
- BREZTRI AEROSPHERE est utilisé pour faciliter la respiration et aider à prévenir l'aggravation des symptômes de MPOC (appelée «exacerbation»). Vous pourriez présenter des exacerbations, pendant lesquelles vos symptômes s'aggravent. Si vous avez déjà présenté des exacerbations, BREZTRI AEROSPHERE peut aider à empêcher que d'autres surviennent.

Comment BREZTRI AEROSPHERE agit-il?

BREZTRI AEROSPHERE contient 3 ingrédients médicinaux :

- Le budésonide, un corticostéroïde par inhalation (CSI).
- Le glycopyrronium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA).
- Le fumarate de formotérol dihydraté, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Le budésonide appartient à une classe de médicaments appelés «corticostéroïdes». Il réduit l'inflammation dans les voies respiratoires des poumons, ce qui peut atténuer les troubles respiratoires et aider à prévenir les exacerbations de la MPOC. Le glycopyrronium et le fumarate de formotérol dihydraté appartiennent à une classe de médicaments appelés «bronchodilatateurs». Ces deux médicaments 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. BREZTRI AEROSPHERE ne guérit pas la MPOC, mais il peut aider plutôt à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre ce médicament régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de BREZTRI AEROSPHERE?

Ingrédients médicinaux : budésonide, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté

Ingrédients non médicinaux : hydrofluoroalcane (HFA-134a), particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] et de chlorure de calcium)

BREZTRI AEROSPHERE se présente sous la forme ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Suspension pressurisée pour inhalation dans un inhalateur à dose mesurée (pour inhalation orale) qui libère 160 mcg de budésonide / 7,2 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement.

N'utilisez pas BREZTRI AEROSPHERE dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au budésonide, au glycopyrronium, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des autres ingrédients de BREZTRI AEROSPHERE.
- Pour traiter des symptômes sévères et soudains de MPOC, comme un essoufflement ou une respiration sifflante. Ayez toujours en votre possession un inhalateur de secours pour traiter les symptômes soudains («exacerbations»). Si vous n'avez pas d'inhalateur de secours, demandez à votre professionnel de la santé de vous en prescrire un.
- Pour traiter l'asthme.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BREZTRI AEROSPHERE, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état de santé actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous fumez. Il est important de renoncer au tabac si vous utilisez BREZTRI AEROSPHERE; cela aidera à réduire les symptômes de MPOC et pourrait prolonger votre espérance de vie.
- Si vous utilisez régulièrement un inhalateur de secours.
- Si vous avez des problèmes cardiaques, tels que :
 - maladie cardiaque
 - battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou tout problème lié aux battements cardiaques
 - un état appelé «allongement de l'intervalle QT»
- Si vous faites de l'hypertension.
- Si vous avez des problèmes aux yeux, tels qu'une pression accrue dans l'œil, un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres changements de la vision.
- Si vous avez des problèmes de prostate ou de vessie, ou avez des difficultés à uriner;
- Si vous prenez 20 mg ou plus de prednisone par jour.
- Si vous présentez ou êtes à risque de présenter une réduction du contenu minéral osseux.
- Si vous avez déjà eu des convulsions.
- Si vous avez des troubles de la glande thyroïde.
- Si vous êtes atteint de diabète.
- Si vous avez dû cesser de prendre un autre médicament contre les troubles respiratoires, parce que vous y étiez allergique ou parce qu'il avait causé des problèmes.
- Si vous prenez d'autres corticostéroïdes oraux ou en inhalation.
- Si vous avez des allergies à des aliments ou à des médicaments.
- Si vous avez ou avez déjà eu une infection des poumons, comme une pneumonie.
- Si vous présentez de faibles taux de potassium dans le sang.
- Si vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- Si vous avez ou avez déjà eu la tuberculose.
- Si vous avez une infection chronique ou non traitée :
 - infection bactérienne
 - infection virale
 - infection fongique (infection à levures ou muguet)

- infection parasitaire
- herpès oculaire (infection à l'œil)
- Si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir. Votre professionnel de la santé évaluera le bienfait de la prise de ce médicament par rapport au risque pour votre enfant à naître.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde

N'arrêtez pas de prendre BREZTRI AEROSPHERE sans consulter d'abord votre médecin. Si vous interrompez votre traitement de votre propre initiative, vos symptômes pourraient s'aggraver. Communiquez **sans tarder** avec votre médecin si :

- vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la toux, de la respiration sifflante, du serrement de poitrine ou de l'essoufflement;
- vous ressentez la nécessité d'utiliser votre inhalateur de secours plus souvent que d'habitude.

Ces signes pourraient indiquer que votre état est peut-être en train de s'aggraver.

Bronchospasme paradoxal : Si vous ressentez une sensation d'oppression à la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'administration de BREZTRI AEROSPHERE, vous pourriez avoir un trouble grave appelé «bronchospasme paradoxal» (une obstruction inattendue des voies respiratoires). Arrêtez de prendre BREZTRI AEROSPHERE et obtenez des soins médicaux sans tarder.

Surveillance : Durant le traitement par BREZTRI AEROSPHERE, votre médecin pourrait surveiller :

- vos os et vos yeux;
- les effets du traitement par corticostéroïdes sur votre organisme;
- le taux de sucre dans votre sang, surtout si vous êtes atteint de diabète;
- le taux de potassium dans votre sang, surtout si celui-ci était déjà faible au départ.

Problèmes aux yeux : BREZTRI AEROSPHERE peut provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

- des cataractes : opacification du cristallin, vision trouble, douleur aux yeux.
- le glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux, halos autour des lumières ou images colorées, yeux rouges. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.

Si vous observez des changements dans votre vision, parlez-en à votre professionnel de la santé **sans tarder**. Vous pourriez devoir faire examiner vos yeux régulièrement.

Varicelle et rougeole : Vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes ayant la varicelle ou la rougeole; prévenez votre médecin si cela vous arrive. C'est important si vous prenez des médicaments semblables à la cortisone et que votre système immunitaire ne fonctionne pas bien (si vous avez de la difficulté à combattre les infections).

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) : Certaines personnes développent une maladie ressemblant à la grippe (une GEPA) lorsqu'elles prennent des corticostéroïdes par inhalation. Avisez votre professionnel de la santé si vous avez :

- une éruption cutanée,
- des picotements ou un engourdissement dans les bras ou les jambes,
- une grave infection des sinus, et

- une aggravation de vos problèmes pulmonaires ou respiratoires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : BREZTRI AEROSPHERE peut causer des maux de tête ou des nausées qui peuvent nuire à votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Faites preuve de prudence quand vous conduisez ou faites fonctionner des machines jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de BREZTRI AEROSPHERE sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec BREZTRI AEROSPHERE :

- Les médicaments appelés bêta-bloquants (comme l'aténolol ou le propranolol) utilisés pour traiter la haute pression (hypertension) ou d'autres problèmes cardiaques, ou traiter le glaucome (comme le timolol).
- Le kétoconazole et l'itraconazole utilisés pour traiter les infections fongiques.
- Le ritonavir, le nelfinavir ou le cobicistat utilisés pour traiter une infection par le VIH.
- Les corticostéroïdes oraux comme la prednisone.
- Les médicaments qui diminuent la quantité de potassium dans le sang, comme certains diurétiques (pilules qui éliminent l'eau).
- D'autres médicaments à longue durée d'action semblables à ce médicament qui sont utilisés pour traiter les troubles respiratoires, comme les médicaments qui contiennent du tiotropium, de l'ipratropium, de l'acéclidinium, de l'umécridinium ou du salmétérol, de l'arformotérol, du vilantérol, de l'olodatérol ou de l'indacatérol.
- Les médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque, comme l'amiodarone.
- Les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (antidépresseurs ou inhibiteurs de la monoamine oxydase).
- Les médicaments appelés «anticholinergiques».

Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute. L'utilisation de BREZTRI AEROSPHERE avec certains de ces médicaments n'est pas recommandée.

Comment utiliser BREZTRI AEROSPHERE?

- Veuillez lire le Mode d'emploi pour des instructions sur la façon d'utiliser BREZTRI AEROSPHERE. Si vous avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Ce médicament a été prescrit à vous personnellement et ne doit pas être donné à d'autres personnes. Il pourrait leur faire du tort, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Prenez BREZTRI AEROSPHERE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Prenez-le tous les jours, tel qu'il vous a été prescrit, même si vous ne présentez pas de symptômes de MPOC.
- Après avoir pris votre dose, rincez-vous toujours la bouche avec de l'eau, et recrachez-la; n'avalez pas l'eau.

Dose habituelle

La dose recommandée est 2 inhalations orales (bouffées) deux fois par jour, le matin et le soir.

Surdose

Les signes d'une surdose peuvent comprendre les suivants :

- Vision trouble
- Bouche sèche
- Nausées
- Spasmes musculaires
- Tremblements
- Maux de tête
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Tension artérielle élevée (hypertension)

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BREZTRI AEROSPHERE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Ne prenez pas une double dose pour compenser celle que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et revenez à l'horaire posologique habituel. Ne prenez pas plus de 2 inhalations (bouffées), deux fois par jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BREZTRI AEROSPHERE?

Lorsque vous prenez ou recevez BREZTRI AEROSPHERE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Sensation d'anxiété
- Difficulté à dormir
- Maux de tête
- Nausées (maux de cœur)
- Toux et/ou voix rauque
- Spasmes musculaires
- Tremblements
- Bouche sèche
- Légère irritation de la gorge
- Ecchymoses («bleus»)
- Incapacité de se détendre, nervosité ou agitation
- Sensation d'étourdissement
- Changements du comportement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hyperglycémie (taux de sucre élevé) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, maux de tête, vision trouble et fatigue.		✓	
Palpitations (battements cardiaques rapides, irréguliers ou plus forts que d'habitude) : battements sautés, battements trop rapides, battements trop forts, battements irréguliers.		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine en respirant ou en toussant, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et tremblements, frissons, essoufflement.		✓	
Muguet (infection à levures dans la bouche ou la gorge) : plaques blanches épaisses dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, mal de gorge.		✓	
Infection des voies urinaires (infection dans le système urinaire, y compris les reins, l'uretère, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine nauséabonde, urine trouble.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, sensation de faiblesse ou de tête légère, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Angine de poitrine (apport insuffisant d'oxygène au muscle cardiaque) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents, douleur ou pression à la poitrine.		✓	
Arythmie (rythmes cardiaques anormaux) : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers)		✓	
Bronchospasme (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer s'accompagnant d'une respiration sifflante ou de toux.			✓
Dépression (sensation de tristesse permanente) : difficulté à dormir ou excès de sommeil, variations de l'appétit ou du poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, de détresse ou de désespoir, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido et pensées relatives à la mort ou au suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, cet état pourrait s'aggraver.		✓	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, sensation de cœur qui s'emballe.		✓	
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider complètement la vessie) : douleur en urinant, douleur ou gonflement dans le bas de l'abdomen.		✓	
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Diminution de la fonction des glandes surrénales : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, basse pression.	✓		
FRÉQUENCE INCONNUE			
Cataractes : opacification du cristallin, vision trouble, ou obscurcie et/ou douleur aux yeux.		✓	
Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur dans les yeux, maux de tête, gonflement ou rougeur dans ou autour de l'œil, changements de vision, vision floue ou trouble, perte de vision soudaine.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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.

Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C, dans un endroit sec.

Avertissement : La cartouche ne doit pas être brisée, perforée ni brûlée, même lorsqu'elle semble vide. Ne pas utiliser ni entreposer près d'une source de chaleur ou d'une flamme nue. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C et protéger du gel. Si l'inhalateur a été exposé au gel, le médicament doit être ramené à la température ambiante pendant 1 heure avant d'être administré.

Date limite d'utilisation : Ne pas utiliser BREZTRI AEROSPHERE après la date limite indiquée sur l'étiquette/la boîte. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

Une fois retiré de la pochette, l'inhalateur doit être utilisé dans le délai suivant :

- 6 semaines pour un inhalateur contenant 56 actionnements;
- 3 mois pour un inhalateur contenant 120 actionnements.

Après avoir pris la dernière dose, jetez l'inhalateur en respectant les directives locales. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur BREZTRI AEROSPHERE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

BREZTRI^{MC} est une marque de commerce, et AEROSPHERE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, toutes utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Dernière révision : 14 avril 2023



À lire avant d'utiliser l'inhalateur

MODE D'EMPLOI

BREZTRI^{MC} AEROSPHERE[®] budésonide / glycopyrronium / fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Veillez lire attentivement ces instructions.

BREZTRI AEROSPHERE (appelé «inhalateur» dans cette notice) pourrait être différent des inhalateurs que vous avez utilisés auparavant.

Visionnez notre vidéo pour être sûr d'utiliser BREZTRI AEROSPHERE correctement.



www.breztri.ca/video

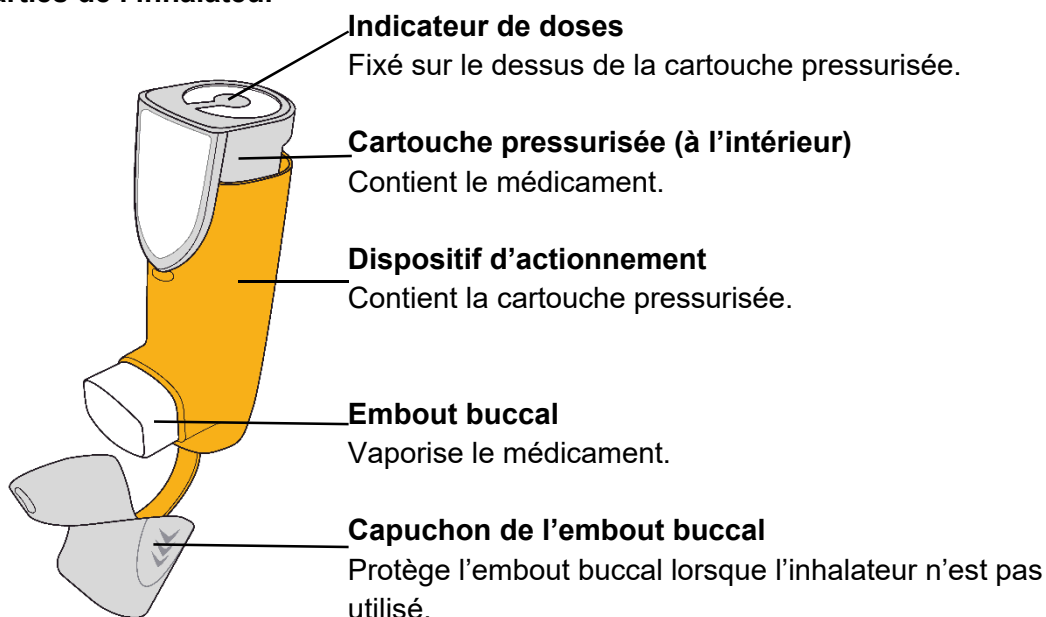
Renseignements importants

- **Pour inhalation orale seulement**
- **Amorcez l'inhalateur afin qu'il soit prêt pour la première utilisation.**
- **Rincez le dispositif d'actionnement jaune toutes les semaines.**
- **Prenez 2 inhalations (bouffées) de médicament le matin et 2 inhalations le soir.**

Conservation de l'inhalateur

- Conservez l'inhalateur à température ambiante entre 15 et 30 °C, dans un endroit sec.
- **Ne le conservez pas dans un environnement humide, comme une salle de bain.**
- Gardez votre inhalateur et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Parties de l'inhalateur



Lecture de l'indicateur de doses

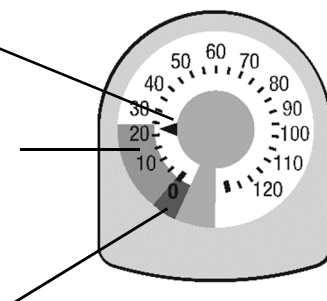
i L'indicateur de doses affichera une dose en moins chaque fois que vous vaporiserez une dose de médicament.

Pointeur

Indique le nombre de doses restantes.

Zone jaune

Commandez un nouvel inhalateur lorsque le pointeur atteint la zone jaune.



Zone rouge

Jetez l'inhalateur lorsque le pointeur indique «0» dans la zone rouge.

La fenêtre d'affichage de l'inhalateur de 30 jours indique 120 et celle de l'inhalateur de 14 jours indique 60.

i N'essayez pas de prendre une inhalation lorsque le pointeur indique «0», puisque vous ne recevrez pas une dose complète.

Commande d'un nouvel inhalateur

- Commandez un nouvel inhalateur lorsque le pointeur de l'indicateur de doses a atteint la zone jaune.

Mise au rebut de l'inhalateur

Jetez votre inhalateur en suivant les directives locales lorsque :

- l'indicateur de doses affiche «0»

ou

- **3 mois** (pour l'inhalateur de 30 jours) ou **6 semaines** (pour l'inhalateur de 14 jours) après l'avoir retiré de la pochette d'aluminium

Ne réutilisez pas le dispositif d'actionnement et ne l'utilisez pas avec les cartouches de médicaments d'autres inhalateurs.

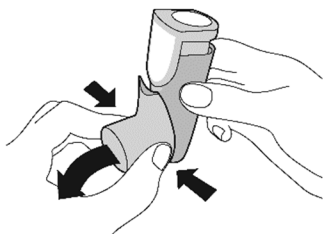
Ne perforez pas la cartouche et ne la jetez pas dans le feu ou dans un incinérateur.

AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION – Amorcez l'inhalateur 4 fois

- Amorcez l'inhalateur avant de l'utiliser pour la première fois afin de recevoir la bonne quantité de médicament lorsque vous l'utiliserez.

Amorçage – Étape 1

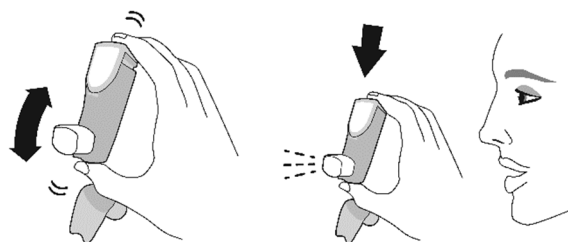
Retirez le capuchon de l'embout buccal en serrant chaque côté, puis en tirant vers l'extérieur.



Amorçage – Étape 2

Agitez bien l'inhalateur et vaporisez **1 dose d'essai** dans l'air, dans la direction opposée à votre visage. Répétez, pour un total de **4 doses d'essai**, en agitant l'inhalateur avant chacune.

Agitez et vaporisez 4 doses d'essai



ⓘ La cartouche contient des doses supplémentaires prévues pour l'amorçage de l'inhalateur. **Ne sautez pas l'étape d'amorçage.**

ⓘ **Réamorcez l'inhalateur dans les cas suivants :**

- Après avoir rincé le dispositif d'actionnement
- Si vous échappez l'inhalateur
- Si vous n'avez pas utilisé l'inhalateur pendant plus de 7 jours

Pour réamorcer, vaporisez **2 doses d'essai**, en agitant l'inhalateur avant chacune.

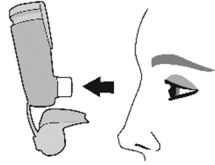
Agitez et vaporisez 2 doses d'essai

USAGE QUOTIDIEN – Inhalez votre médicament matin et soir

- **Dose quotidienne : 2 inhalations le matin et 2 inhalations le soir.**
- Rincez votre bouche avec de l'eau après les 2 inhalations pour prévenir une infection fongique.

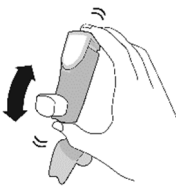
Étape 1

Retirez le capuchon de l'embout buccal. **Examinez l'embout buccal avant de l'utiliser et retirez toute substance étrangère.**

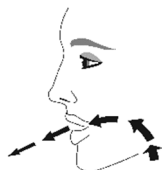


Étape 2

Agitez bien l'inhalateur avant chaque vaporisation.



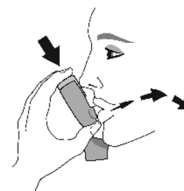
Videz tout l'air de vos poumons.



Placez l'embout buccal dans votre bouche et refermez les lèvres autour de celui-ci.



Commencez à inspirer profondément et lentement tout en vaporisant **1 fois**. Continuez d'inspirer le plus longtemps possible.



Retenez votre souffle le plus longtemps possible, jusqu'à **10 secondes** si vous le pouvez.

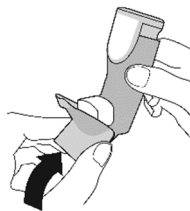


Étape 3

Répétez l'étape 2 pour la deuxième inhalation

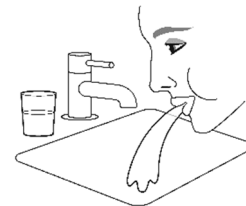
Étape 4

Remettez le capuchon sur l'embout buccal.



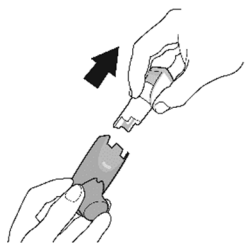
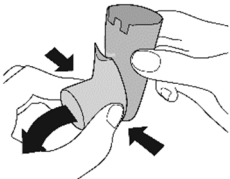
Étape 5

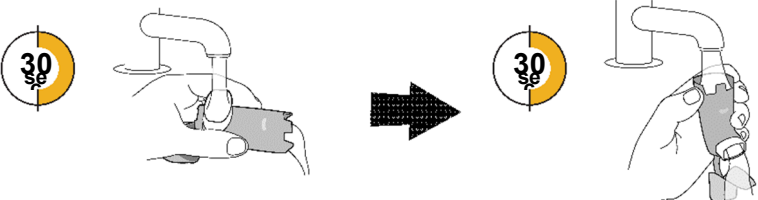

Rincez-vous la bouche avec de l'eau. Recrachez-la. **N'avalez pas l'eau.**


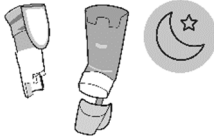


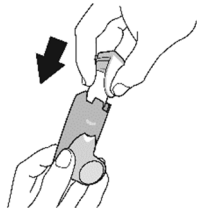
RINÇAGE HEBDOMADAIRE – Rincez votre dispositif d'actionnement une fois par semaine

- Rincez le dispositif d'actionnement jaune toutes les semaines afin que le médicament ne s'y accumule pas et ne bloque pas la vaporisation par l'embout buccal.
- La cartouche ne doit pas être mouillée.
- Réamorçez l'inhalateur après le rinçage.

Rinçage – Étape 1	Rinçage – Étape 2
Retirez la cartouche et mettez-la de côté. La cartouche ne doit pas être mouillée.	Retirez le capuchon de l'embout buccal.
	

Rinçage – Étape 3	Rinçage – Étape 4
Faites couler de l'eau tiède par l'embout buccal pendant 30 secondes, puis par l'ouverture supérieure du dispositif d'actionnement pendant 30 secondes. Rincez pendant 60 secondes au total.	Secouez le dispositif pour retirer autant d'eau que possible.
	
	Ne séchez pas avec une serviette ni un mouchoir.

Rinçage – Étape 5	Rinçage – Étape 6
<p>Examinez l'intérieur du dispositif d'actionnement et de l'embout buccal pour vérifier s'il y a des accumulations de médicament. Si vous en voyez, répétez les étapes de rinçage 3 à 5.</p> 	<p>Laissez sécher à l'air, de préférence pendant toute la nuit. Ne remettez pas la cartouche dans le dispositif d'actionnement s'il est encore mouillé.</p> 

Rinçage – Étape 7	Rinçage – Étape 8
<p>Lorsque le dispositif est sec, remettez d'abord le capuchon de l'embout buccal, puis insérez doucement la cartouche dans le dispositif.</p> 	<p>Réamorçez l'inhalateur en vaporisant 2 doses d'essai, et en agitant l'inhalateur avant chacune.</p> <div data-bbox="993 982 1237 1117" style="background-color: #FFD700; border-radius: 10px; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Agitez et vaporisez 2 doses d'essai</p> </div>

BREZTRI^{MC} est une marque de commerce, et AEROSPHERE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, toutes utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Dernière révision : 14 avril 2023

