

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

La dose délivrée par l'embout buccal de l'inhalateur est de 120 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.


### Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 24,8 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour inhalation en gélule

Gélules transparentes (incolores) contenant une poudre blanche et portant la mention « IDL 150 » imprimée en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société () imprimé en noir sous la ligne.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Hirobriz Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Hirobriz Breezhaler. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical.

L'inhalation du contenu d'une gélule de 300 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Hirobriz Breezhaler peut apporter un bénéfice clinique supplémentaire pour diminuer l'essoufflement, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. La dose maximale préconisée est de 300 microgrammes une fois par jour.

Hirobriz Breezhaler doit être administré quotidiennement à heure fixe dans la journée.

En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

### Populations spécifiques :

#### Sujets âgés

La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale augmentent avec l'âge mais il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Hirobriz Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Hirobriz Breezhaler dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

### Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement. Les gélules Hirobriz Breezhaler ne doivent pas être avalées.

Les gélules ne doivent être extraites de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.

Les gélules doivent être administrées en utilisant uniquement l'inhalateur Hirobriz Breezhaler (voir rubrique 6.6). Il convient d'utiliser l'inhalateur Hirobriz Breezhaler fourni à chaque nouvelle prescription.

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une administration correcte du produit. En cas de non amélioration des symptômes respiratoires par le traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas la gélule au lieu de l'utiliser en inhalation à l'aide du dispositif.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Asthme

Hirobriz Breezhaler est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action indiqué uniquement dans le traitement de la BPCO et ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques compte tenu de l'absence de données à long terme dans le traitement de l'asthme.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

### Hypersensibilité

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

### Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de Hirobriz Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Hirobriz Breezhaler doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

### Aggravation de la maladie

Hirobriz Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire en traitement de secours. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par Hirobriz Breezhaler, l'état du patient et la conduite thérapeutique de la BPCO devront être réévalués. La dose quotidienne de Hirobriz Breezhaler ne doit pas excéder la dose maximale de 300 microgrammes.

### Effets systémiques

Bien qu'aucun effet cliniquement significatif sur l'appareil cardiovasculaire ne soit généralement observé après l'administration de Hirobriz Breezhaler aux doses recommandées, comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension), chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

### Effets cardiovasculaires

Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, mais la signification clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les médicaments contenant des LABA tels que Hirobriz Breezhaler doivent être utilisés avec précaution en cas d'allongement de l'intervalle QT avéré ou suspecté ou en cas de traitement concomitant par un médicament agissant sur l'intervalle QT.

### Hypokaliémie

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémisants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants (voir rubrique 4.5), ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques.

### Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des élévations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Hirobriz Breezhaler.

Lors des études cliniques, l'incidence de modifications cliniquement significatives de la glycémie a été généralement plus élevée de 1 à 2 % chez les patients traités par Hirobriz Breezhaler aux doses recommandées que chez les patients sous placebo. Hirobriz Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

## Excipients

Les gélules contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Médicaments sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler ne doit pas être utilisé en association avec d'autres bêta-2-agonistes de longue durée d'action ou avec des médicaments contenant des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

### Traitement hypokaliémiant

L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium, ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

### Bêta-bloquants

Les effets des bêta-bloquants et des bêta-2-agonistes peuvent diminuer ou être antagonisés lorsque ces traitements sont administrés de façon concomitante. L'indacatérol ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) à moins d'une nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

### Interactions métaboliques et avec les transporteurs

L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par Hirobriz Breezhaler issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions de l'indacatérol avec des médicaments administrés de façon concomitante. Les études *in vitro* ont montré que l'indacatérol présente un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses aux niveaux d'exposition systémique observés aux doses thérapeutiques préconisées.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'indacatérol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Hirobriz Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

## Allaitement

On ne sait pas si l'indacatérol/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'indacatérol/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Hirobriz Breezhaler en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Une diminution du taux de gestation a été observée chez le rat. Néanmoins, il est peu probable que l'indacatérol ait des effets sur les fonctions de reproduction ou la fertilité humaines en cas d'inhalation de la dose maximale recommandée (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Hirobriz Breezhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses recommandées ont été : rhinopharyngite (14,3%), infections respiratoires hautes (14,2 %), toux (8,2 %), céphalées (3,7 %) et contractions musculaires (3,5 %). Dans la plupart des cas, ils ont été d'intensité légère ou modérée et leur fréquence diminuait avec la poursuite du traitement.

Aux doses recommandées, le profil d'effets indésirables de Hirobriz Breezhaler chez les patients atteints de BPCO montre des effets systémiques sans répercussions cliniques significatives de la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénergiques. Les modifications de la fréquence cardiaque ont été en moyenne inférieures à une pulsation par minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable à celle observée avec le placebo. Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'intervalle QTcF par rapport au placebo. La fréquence d'intervalle QTcF notable [soit > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes] et les cas d'hypokaliémie ont été comparables à ceux observés sous placebo. Les variations maximales de la glycémie ont été en moyenne comparables avec Hirobriz Breezhaler par rapport au placebo.

#### Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de phase III de Hirobriz Breezhaler a été mené chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Au total, 4 746 patients ont été exposés à l'indacatérol pendant des durées allant jusqu'à un an à des doses représentant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée. Chez ces patients, 2 611 ont été traités avec 150 microgrammes une fois par jour et 1 157 avec 300 microgrammes une fois par jour. Environ 41 % des patients présentaient une BPCO sévère. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 48 % d'entre eux étant âgés de 65 ans ou plus, et les patients étaient majoritairement caucasiens (80 %).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 selon la classification par classes d'organes MedDRA dans la base de données de sécurité d'emploi dans la BPCO. Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en ordre décroissant selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1. Effets indésirables**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Infection respiratoire haute	Fréquent
Rhinopharyngite	Fréquent
Sinusite	Fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Hypersensibilité <sup>1</sup>	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diabète et hyperglycémie	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	Fréquent
Vertiges	Fréquent
Paresthésies	Peu fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	
Cardiopathie ischémique	Peu fréquent
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Toux	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Prurit/éruption cutanée	Peu fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Contractions musculaires	Fréquent
Myalgie	Peu fréquent
Douleur musculo-squelettique	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Douleur thoracique	Fréquent
Œdème périphérique	Fréquent

<sup>1</sup> Des cas d'hypersensibilité ont été observés depuis la commercialisation de Hirobriz Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée ce qui rend impossible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de cet effet indésirable ou d'établir une relation de causalité avec le médicament. Ainsi, la fréquence de survenue présentée est calculée à partir des données des essais cliniques.

Globalement, le profil de sécurité d'emploi de Hirobriz Breezhaler administré à raison de 600 microgrammes une fois par jour a été comparable à celui rapporté lors de l'administration des doses recommandées. Un effet indésirable supplémentaire a été des tremblements (fréquents).

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les études cliniques de phase III, les professionnels de santé ont observé lors des visites cliniques que 17 à 20 % des patients en moyenne présentaient une toux sporadique qui survenait habituellement dans les 15 secondes suivant l'inhalation et qui durait généralement 5 secondes (environ 10 secondes chez les fumeurs). Sa fréquence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs. Cette toux suivant l'inhalation n'a entraîné la sortie prématurée d'aucun patient des études menées aux doses recommandées (la toux est un symptôme de la BPCO et 8,2% seulement des patients ont rapporté une toux en tant qu'événement indésirable). Il n'existe pas

de données indiquant que la toux survenant après l'inhalation soit associée à un bronchospasme, à des exacerbations, à une aggravation de la maladie ou à un manque d'efficacité.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Chez les patients présentant une BPCO, des doses uniques représentant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée ont été associées à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de l'intervalle QTc.

Un surdosage d'indacatérol est susceptible d'entraîner une exacerbation des effets spécifiques des bêta-2-agonistes : tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie.

Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, agonistes sélectifs des récepteurs bêta-2-adrénergiques, Code ATC : R03AC18

#### Mécanisme d'action

Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes sont imputables au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol, un bêta-2-agonistes de longue durée d'action, présente une activité agoniste plus de 24 fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 que sur les récepteurs bêta-1 et 20 fois plus élevée que sur les récepteurs bêta-3.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce un effet bronchodilatateur local dans les poumons. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant une activité nanomolaire. Dans les bronches humaines isolées, l'indacatérol a un délai d'action rapide et une longue durée d'action.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1 soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. La fonction précise des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur n'est pas connue, mais du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des bêta-2-agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.



## Effets pharmacodynamiques

Dans de nombreuses études de pharmacodynamique et d'efficacité clinique, Hirobriz Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 et 300 microgrammes, a induit de façon uniforme des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) pendant 24 heures. Il a été observé un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'inhalation, avec une augmentation du VEMS par rapport aux valeurs initiales de 110 à 160 ml, comparable à l'effet de l'bêta-2-agoniste d'action rapide salbutamol 200 microgrammes et une rapidité d'action supérieure statistiquement significative à celle du salmétérol/fluticasone 50/500 microgrammes. Les améliorations moyennes du VEMS par rapport aux valeurs initiales ont été de 250-330 ml à l'état d'équilibre.

L'effet bronchodilatateur n'a pas été dépendant du moment d'administration (matin ou soir).

Hirobriz Breezhaler a montré une réduction de la distension pulmonaire, entraînant une augmentation de la capacité inspiratoire pendant l'effort et au repos, par rapport au placebo.

## Effets sur l'électrophysiologie cardiaque

Une étude en double aveugle contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacin) de 2 semaines chez 404 volontaires sains a montré des allongements moyens maximaux (intervalles de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF (en millisecondes) de respectivement 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) et 3,34 (0,86, 5,82) après l'administration de doses répétées de 150 microgrammes, 300 microgrammes et 600 microgrammes. Il n'a pas été retrouvé de relation de dose à effet entre les concentrations et les variations (delta) du QTc dans l'intervalle de doses évaluées.

Chez 605 patients atteints de BPCO dans une étude de phase III en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines, il n'a pas été observé de différence cliniquement significative dans la survenue d'événements arythmiques surveillés pendant 24 heures, au début de l'étude et jusqu'à trois temps d'évaluation pendant la période de traitement de 26 semaines, entre les patients recevant les doses recommandées de Hirobriz Breezhaler et ceux qui avaient reçu le placebo ou un traitement par le tiotropium.

## Efficacité et sécurité cliniques

Le programme de développement clinique incluait une étude randomisée contrôlée de 12 semaines, deux études de 6 mois (dont une a été étendue à un an pour évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance) et une étude d'un an chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO. Ces études incluaient des mesures de la fonction pulmonaire, des critères tels que la dyspnée et les exacerbations et la qualité de vie liée à la santé.

## Fonction pulmonaire

Hirobriz Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 microgrammes et 300 microgrammes, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire. Pour le critère d'évaluation principal à 12 semaines (VEMS de base sur 24 heures), la dose de 150 microgrammes a permis d'obtenir une augmentation moyenne de 130 à 180 ml par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) et de 60 ml par rapport au salmétérol 50 microgrammes deux fois par jour ( $p < 0,001$ ). La dose de 300 microgrammes a induit une augmentation de 170 à 180 ml par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) et de 100 ml par rapport au formotérol 12 microgrammes deux fois par jour ( $p < 0,001$ ). Les deux doses ont induit une augmentation de 40 à 50 ml par rapport au tiotropium 18 microgrammes une fois par jour administré en ouvert (150 microgrammes,  $p = 0,004$ , 300 microgrammes,  $p = 0,01$ ). L'effet bronchodilatateur sur 24 heures de Hirobriz Breezhaler a été maintenu à partir de la première dose sur toute la période de traitement d'un an sans signes de perte d'efficacité (tachyphylaxie).

### Amélioration des symptômes

Les deux doses ont montré des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du soulagement des symptômes par rapport au placebo pour la dyspnée et l'état de santé (évalués respectivement par les questionnaires Transitional Dyspnoea Index [TDI] et St.George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). L'amplitude de la réponse était généralement plus grande que celle des comparateurs actifs (tableau 2). De plus, chez les patients traités par Hirobriz Breezhaler, le recours à un traitement de secours a été significativement moins fréquent, la nécessité d'un traitement de secours a été significativement inférieure par rapport au placebo et le pourcentage de jours sans symptômes diurnes a été significativement plus élevé.

Une analyse réunissant l'ensemble des résultats d'efficacité à 6 mois a montré que le taux d'exacerbation de la BPCO avec le traitement était significativement plus faible qu'avec le placebo. La comparaison du traitement au placebo a montré un rapport des taux de 0,68 (IC 95 % [0,47, 0,98] ;  $p=0,036$ ) et 0,74 (IC 95 % [0,56, 0,96] ;  $p=0,026$ ) respectivement pour les doses de 150 microgrammes et 300 microgrammes.

L'expérience concernant le traitement chez les personnes d'origine africaine est limitée.

**Tableau 2 Soulagement des symptômes après 6 mois de traitement**

Dose du traitement (microgrammes)	Indacatérol 150 une fois par jour	Indacatérol 300 une fois par jour	Tiotropium 18 une fois par jour	Salmétérol 50 deux fois par jour	Formotérol 12 deux fois par jour	Placebo
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le TDI <sup>†</sup>	57 <sup>a</sup> 62 <sup>b</sup>	71 <sup>b</sup> 59 <sup>c</sup>	57 <sup>b</sup>	54 <sup>a</sup>	54 <sup>c</sup>	45 <sup>a</sup> 47 <sup>b</sup> 41 <sup>c</sup>
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le SGRQ <sup>†</sup>	53 <sup>a</sup> 58 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup> 55 <sup>c</sup>	47 <sup>b</sup>	49 <sup>a</sup>	51 <sup>c</sup>	38 <sup>a</sup> 46 <sup>b</sup> 40 <sup>c</sup>
Réduction du nombre de bouffées/jour du médicament de secours par rapport au début de l'étude	1,3 <sup>a</sup> 1,5 <sup>b</sup>	1,6 <sup>b</sup>	1,0 <sup>b</sup>	1,2 <sup>a</sup>	n/e	0,3 <sup>a</sup> 0,4 <sup>b</sup>
Pourcentage de jours sans recours au médicament de secours	60 <sup>a</sup> 57 <sup>b</sup>	58 <sup>b</sup>	46 <sup>b</sup>	55 <sup>a</sup>	n/e	42 <sup>a</sup> 42 <sup>b</sup>

Etude menée avec <sup>a</sup>: indacatérol 150 microgrammes, salmétérol et placebo ; <sup>b</sup>: indacatérol 150 et 300 microgrammes, tiotropium et placebo ; <sup>c</sup>: indacatérol 300 microgrammes, formotérol et placebo

<sup>†</sup> DMCS = différence minimale cliniquement significative (modification  $\geq 1$  point sur le TDI,  $\geq 4$  points sur le SGRQ)

n/e = non évalué à 6 mois

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Hirobriz Breezhaler dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'indacatérol est une molécule chirale avec une configuration R.

Les données pharmacocinétiques sont issues de plusieurs études cliniques menées chez des volontaires sains et des patients atteints de BPCO.

Après administration de doses inhalées uniques ou répétées, le temps médian jusqu'à la concentration sérique maximale est d'environ 15 minutes. L'exposition systémique à l'indacatérol augmente avec la dose (de 150 microgrammes à 600 microgrammes) de façon dose-proportionnelle. Après administration d'une dose inhalée, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol est en moyenne de 43 % à 45 %. L'exposition systémique résulte pour environ 75 % d'une absorption pulmonaire et pour environ 25 % d'une absorption gastro-intestinale.

La concentration sérique d'indacatérol augmente en cas d'administrations quotidiennes répétées. L'état d'équilibre est atteint en 12 à 14 jours. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 150 microgrammes à 600 microgrammes, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour était de 2,9 à 3,5.

### Distribution

Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est respectivement de 94,1 % à 95,3 % et 95,1 % à 96,2 %.

### Biotransformation

Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

Les études *in vitro* ont indiqué que l'UGT1A1 est la seule isoforme de l'UGT métabolisant l'indacatérol en O-glycuroconjugué phénolique. Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

### Élimination

Dans les études cliniques qui incluaient un recueil d'urines, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litres/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.

Dans une étude ADME chez l'homme au cours de laquelle l'indacatérol a été administré par voie orale, l'excrétion fécale a prédominé sur l'élimination par voie urinaire. L'indacatérol a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose). L'équilibre de masse a été complet avec plus de 90 % de la dose retrouvés dans les excréta.

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 14 jours.

### Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32-168 kg) ou la race n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes ethniques dans cette population.

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la  $C_{max}$  ou de l'ASC de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Etant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de rates gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement avec Hirobriz Breezhaler. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la ratte ont concordé avec les observations similaires rapportées pour d'autres bêta-2 agonistes. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par Hirobriz Breezhaler une fois par jour à la dose de 300 microgrammes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les gélules dans leur plaquette, à l'abri de l'humidité et ne les extraire de leur plaquette qu'au moment de leur utilisation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Hirobriz Breezhaler est un inhalateur monodose. Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons presseur sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes PA/Alu/PVC –Alu, contenant 10 gélules.

Boîte contenant 10 gélules et un inhalateur Hirobriz Breezhaler.

Boîte contenant 30 gélules et un inhalateur Hirobriz Breezhaler.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 30 boîtes (contenant chacune 10 gélules et un inhalateur).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

## Instructions pour l'utilisation et la manipulation

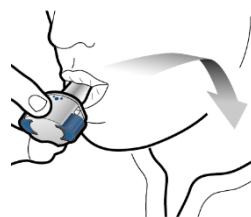
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler.



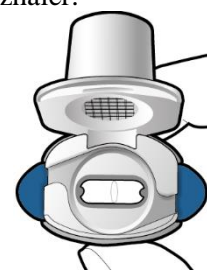
**Insérer**



**Percer et relâcher**



**Inhaler  
profondément**



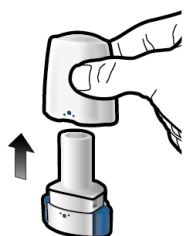
**Vérifier que la gélule  
est vide**

1

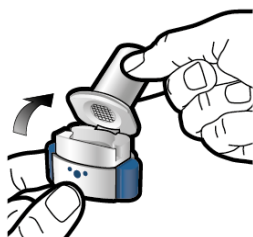
2

3

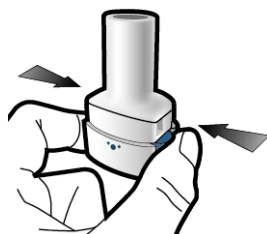
Vérif  
icatio  
n



Etape 1a:  
**Retirer le capuchon**



Etape 1b:  
**Ouvrir l'inhalateur**



Etape 2a:  
**Percer la gélule une  
seule fois**  
Tenir l'inhalateur en  
position verticale.  
Percer la gélule en  
appuyant fermement sur  
les deux boutons latéraux  
en même temps.  
Un bruit doit être  
entendu lorsque la gélule  
est percée.  
Percer la gélule une seule  
fois.



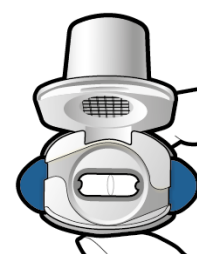
Etape 2b:  
**Relâcher les boutons  
latéraux**



Etape 3a:  
**Expirer à fond**  
Ne pas souffler dans  
l'embout buccal.



Etape 3b:  
**Inhaler le médicament  
profondément**  
Tenir l'inhalateur comme  
le montre l'illustration.  
Placer l'embout buccal  
dans la bouche et serrer  
fermement les lèvres sur  
l'embout.  
Ne pas appuyer sur les  
boutons latéraux.



**Vérifier que la gélule est  
vide**  
Ouvrir l'inhalateur pour  
voir s'il reste de la poudre  
dans la gélule..

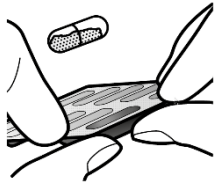
- S'il reste de la poudre dans  
la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
  - Répéter les étapes 3a à  
3c.



**Poudre  
restante**

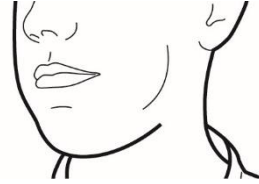


**Vide**

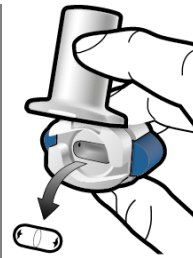


Etape 1c:  
**Extraire une gélule**  
 Sortir une gélule de la plaquette.  
Ne pas avaler la gélule.

Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.  
 Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.  
 Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.



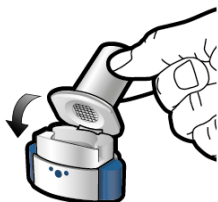
Etape 3c:  
**Retenir sa respiration**  
 Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.



**Retirer la gélule vide**  
 Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.  
 Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.



Etape 1d:  
**Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.**  
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.



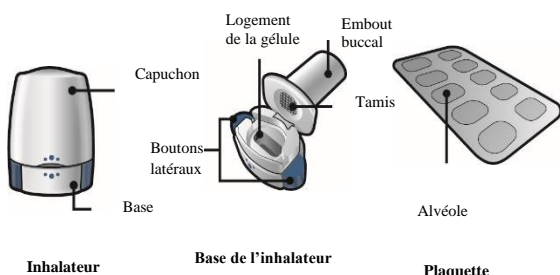
Etape 1e:  
**Fermer l'inhalateur**

### Informations importantes

- Les gélules de Hirobriz Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules de Hirobriz Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur de Hirobriz Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte de Hirobriz Breezhaler contient :

- un inhalateur de Hirobriz Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune soit 6 soit 10 gélules de Hirobriz Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.



### Questions fréquentes

#### **Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule?**

La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

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

Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c.

#### **Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important?**

Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

#### **J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important?**

Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

### Nettoyage de l'inhalateur

Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

### Élimination de l'inhalateur après utilisation

Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.



**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/001-005

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 novembre 2009  
Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

La dose délivrée par l'embout buccal de l'inhalateur est de 240 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.


Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 24,6 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour inhalation en gélule

Gélules transparentes (incolores) contenant une poudre blanche et portant la mention « IDL 300 » imprimée en bleu au-dessus d'une ligne bleue et le logo de la société () imprimé en bleu sous la ligne.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Hirobriz Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Hirobriz Breezhaler. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical.

L'inhalation du contenu d'une gélule de 300 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Hirobriz Breezhaler peut apporter un bénéfice clinique supplémentaire pour diminuer l'essoufflement, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. La dose maximale préconisée est de 300 microgrammes une fois par jour.

Hirobriz Breezhaler doit être administré quotidiennement à heure fixe dans la journée.

En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

### Populations spécifiques :

#### Sujets âgés

La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale augmentent avec l'âge mais il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Hirobriz Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Hirobriz Breezhaler dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

### Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement. Les gélules Hirobriz Breezhaler ne doivent pas être avalées.

Les gélules ne doivent être extraites de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.

Les gélules doivent être administrées en utilisant uniquement l'inhalateur Hirobriz Breezhaler (voir rubrique 6.6). Il convient d'utiliser l'inhalateur Hirobriz Breezhaler fourni à chaque nouvelle prescription.

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une administration correcte du produit. En cas de non amélioration des symptômes respiratoires par le traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas la gélule au lieu de l'utiliser en inhalation à l'aide du dispositif.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Asthme

Hirobriz Breezhaler est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action indiqué uniquement dans le traitement de la BPCO et ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques compte tenu de l'absence de données à long terme dans le traitement de l'asthme.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

### Hypersensibilité

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

### Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de Hirobriz Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Hirobriz Breezhaler doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

### Aggravation de la maladie

Hirobriz Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire en traitement de secours. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par Hirobriz Breezhaler, l'état du patient et la conduite thérapeutique de la BPCO devront être réévalués. La dose quotidienne de Hirobriz Breezhaler ne doit pas excéder la dose maximale de 300 microgrammes.

### Effets systémiques

Bien qu'aucun effet cliniquement significatif sur l'appareil cardiovasculaire ne soit généralement observé après l'administration de Hirobriz Breezhaler aux doses recommandées, comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension), chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

### Effets cardiovasculaires

Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, mais la signification clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les médicaments contenant des LABA tels que Hirobriz Breezhaler doivent être utilisés avec précaution en cas d'allongement de l'intervalle QT avéré ou suspecté ou en cas de traitement concomitant par un médicament agissant sur l'intervalle QT.

### Hypokaliémie

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémisants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants (voir rubrique 4.5), ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques.

### Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des élévations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Hirobriz Breezhaler.

Lors des études cliniques, l'incidence de modifications cliniquement significatives de la glycémie a été généralement plus élevée de 1 à 2 % chez les patients traités par Hirobriz Breezhaler aux doses recommandées que chez les patients sous placebo. Hirobriz Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

#### Excipients

Les gélules contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Médicaments sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler ne doit pas être utilisé en association avec d'autres bêta-2-agonistes de longue durée d'action ou avec des médicaments contenant des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

#### Traitement hypokaliémiant

L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium, ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

#### Bêta-bloquants

Les effets des bêta-bloquants et des bêta-2-agonistes peuvent diminuer ou être antagonisés lorsque ces traitements sont administrés de façon concomitante. L'indacatérol ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) à moins d'une nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

#### Interactions métaboliques et avec les transporteurs

L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par Hirobriz Breezhaler issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions de l'indacatérol avec des médicaments administrés de façon concomitante. Les études *in vitro* ont montré que l'indacatérol présente un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses aux niveaux d'exposition systémique observés aux doses thérapeutiques préconisées.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'indacatérol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Hirobriz Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

## Allaitement

On ne sait pas si l'indacatérol/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'indacatérol/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Hirobriz Breezhaler en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Une diminution du taux de gestation a été observée chez le rat. Néanmoins, il est peu probable que l'indacatérol ait des effets sur les fonctions de reproduction ou la fertilité humaines en cas d'inhalation de la dose maximale recommandée (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Hirobriz Breezhaler n'a aucun effet ou 'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses recommandées ont été : rhinopharyngite (14,3 %), infections respiratoires hautes (14,2 %), toux (6,8 %), céphalées (3,7 %) et contractions musculaires (3,5 %). Dans la plupart des cas, ils ont été d'intensité légère ou modérée et leur fréquence diminuait avec la poursuite du traitement.

Aux doses recommandées, le profil d'effets indésirables de Hirobriz Breezhaler chez les patients atteints de BPCO montre des effets systémiques sans répercussions cliniques significatives de la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénérgiques. Les modifications de la fréquence cardiaque ont été en moyenne inférieures à une pulsation par minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable à celle observée avec le placebo. Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'intervalle QTcF par rapport au placebo. La fréquence d'intervalle QTcF notable [soit > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes] et les cas d'hypokaliémie ont été comparables à ceux observés sous placebo. Les variations maximales de la glycémie ont été en moyenne comparables avec Hirobriz Breezhaler par rapport au placebo.

#### Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de phase III de Hirobriz Breezhaler a été mené chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Au total, 4 746 patients ont été exposés à l'indacatérol pendant des durées allant jusqu'à un an à des doses représentant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée. Chez ces patients, 2 611 ont été traités avec 150 microgrammes une fois par jour et 1 157 avec 300 microgrammes une fois par jour. Environ 41 % des patients présentaient une BPCO sévère. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 48 % d'entre eux étant âgés de 65 ans ou plus, et les patients étaient majoritairement caucasiens (80 %).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 selon la classification par classes d'organes MedDRA dans la base de données de sécurité d'emploi dans la BPCO. Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en ordre décroissant selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1. Effets indésirables**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Rhinopharyngite	Très fréquent
Infection respiratoire haute	Très fréquent
Sinusite	Fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Hypersensibilité <sup>1</sup>	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diabète et hyperglycémie	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	Fréquent
Vertiges	Fréquent
Paresthésies	Peu fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	
Cardiopathie ischémique	Fréquent
Palpitations	Fréquent
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Toux	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Prurit/éruption cutanée	Fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Contractions musculaires	Fréquent
Douleur musculo-squelettique	Fréquent
Myalgie	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Douleur thoracique	Fréquent
Œdème périphérique	Fréquent

<sup>1</sup> Des cas d'hypersensibilité ont été observés depuis la commercialisation de Hirobriz Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée ce qui rend impossible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de cet effet indésirable ou d'établir une relation de causalité avec le médicament. Ainsi, la fréquence de survenue présentée est calculée à partir des données des essais cliniques.

Globalement, le profil de sécurité d'emploi de Hirobriz Breezhaler administré à raison de 600 microgrammes une fois par jour été comparable à celui rapporté lors de l'administration des doses recommandées. Un effet indésirable supplémentaire a été des tremblements (fréquents).

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les études cliniques de phase III, les professionnels de santé ont observé lors des visites cliniques que 17 à 20 % des patients en moyenne présentaient une toux sporadique qui survenait habituellement dans les 15 secondes suivant l'inhalation et qui durait généralement 5 secondes (environ 10 secondes chez les fumeurs). Sa fréquence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs. Cette toux suivant l'inhalation n'a entraîné la sortie prématurée d'aucun patient des études menées aux doses recommandées (la toux est un symptôme de la BPCO et 8,2 % seulement des patients ont rapporté une toux en tant qu'événement indésirable). Il n'existe pas

de données indiquant que la toux survenant après l'inhalation soit associée à un bronchospasme, à des exacerbations, à une aggravation de la maladie ou à un manque d'efficacité.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Chez les patients présentant une BPCO, des doses uniques représentant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée ont été associées à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de l'intervalle QTc.

Un surdosage d'indacatérol est susceptible d'entraîner une exacerbation des effets spécifiques des bêta-2-agonistes : tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie.

Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, agonistes sélectifs des récepteurs bêta-2-adrénergiques, Code ATC : R03AC18

#### Mécanisme d'action

Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes sont imputables au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol, un bêta-2-agonistes de longue durée d'action, présente une activité agoniste plus de 24 fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 que sur les récepteurs bêta-1 et 20 fois plus élevée que sur les récepteurs bêta-3.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce un effet bronchodilatateur local dans les poumons. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant une activité nanomolaire. Dans les bronches humaines isolées, l'indacatérol a un délai d'action rapide et une longue durée d'action.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1 soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. La fonction précise des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur n'est pas connue, mais du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des bêta-2-agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.



## Effets pharmacodynamiques

Dans de nombreuses études de pharmacodynamique et d'efficacité clinique, Hirobriz Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 et 300 microgrammes, a induit de façon uniforme des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) pendant 24 heures. Il a été observé un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'inhalation, avec une augmentation du VEMS par rapport aux valeurs initiales de 110 à 160 ml, comparable à l'effet de l'bêta-2-agoniste d'action rapide salbutamol 200 microgrammes et une rapidité d'action supérieure statistiquement significative à celle du salmétérol/fluticasone 50/500 microgrammes. Les améliorations moyennes du VEMS par rapport aux valeurs initiales ont été de 250-330 ml à l'état d'équilibre.

L'effet bronchodilatateur n'a pas été dépendant du moment d'administration (matin ou soir).

Hirobriz Breezhaler a montré une réduction de la distension pulmonaire, entraînant une augmentation de la capacité inspiratoire pendant l'effort et au repos, par rapport au placebo.

## Effets sur l'électrophysiologie cardiaque

Une étude en double aveugle contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacin) de 2 semaines chez 404 volontaires sains a montré des allongements moyens maximaux (intervalles de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF (en millisecondes) de respectivement 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) et 3,34 (0,86, 5,82) après l'administration de doses répétées de 150 microgrammes, 300 microgrammes et 600 microgrammes. Il n'a pas été retrouvé de relation de dose à effet entre les concentrations et les variations (delta) du QTc dans l'intervalle de doses évaluées.

Chez 605 patients atteints de BPCO dans une étude de phase III en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines, il n'a pas été observé de différence cliniquement significative dans la survenue d'événements arythmiques surveillés pendant 24 heures, au début de l'étude et jusqu'à trois temps d'évaluation pendant la période de traitement de 26 semaines, entre les patients recevant les doses recommandées de Hirobriz Breezhaler et ceux qui avaient reçu le placebo ou un traitement par le tiotropium.

## Efficacité et sécurité cliniques

Le programme de développement clinique incluait une étude randomisée contrôlée de 12 semaines, deux études de 6 mois (dont une a été étendue à un an pour évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance) et une étude d'un an chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO. Ces études incluaient des mesures de la fonction pulmonaire, des critères tels que la dyspnée et les exacerbations et la qualité de vie liée à la santé.

## Fonction pulmonaire

Hirobriz Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 microgrammes et 300 microgrammes, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire. Pour le critère d'évaluation principal à 12 semaines (VEMS de base sur 24 heures), la dose de 150 microgrammes a permis d'obtenir une augmentation moyenne de 130 à 180 ml par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) et de 60 ml par rapport au salmétérol 50 microgrammes deux fois par jour ( $p < 0,001$ ). La dose de 300 microgrammes a induit une augmentation de 170 à 180 ml par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) et de 100 ml par rapport au formotérol 12 microgrammes deux fois par jour ( $p < 0,001$ ). Les deux doses ont induit une augmentation de 40 à 50 ml par rapport au tiotropium 18 microgrammes une fois par jour administré en ouvert (150 microgrammes,  $p = 0,004$ , 300 microgrammes,  $p = 0,01$ ). L'effet bronchodilatateur sur 24 heures de Hirobriz Breezhaler a été maintenu à partir de la première dose sur toute la période de traitement d'un an sans signes de perte d'efficacité (tachyphylaxie).

### Amélioration des symptômes

Les deux doses ont montré des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du soulagement des symptômes par rapport au placebo pour la dyspnée et l'état de santé (évalués respectivement par les questionnaires Transitional Dyspnoea Index [TDI] et St.George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). L'amplitude de la réponse était généralement plus grande que celle des comparateurs actifs (tableau 2). De plus, chez les patients traités par Hirobriz Breezhaler, le recours à un traitement de secours a été significativement moins fréquent, la nécessité d'un traitement de secours a été significativement inférieure par rapport au placebo et le pourcentage de jours sans symptômes diurnes a été significativement plus élevé.

Une analyse réunissant l'ensemble des résultats d'efficacité à 6 mois a montré que le taux d'exacerbation de la BPCO avec le traitement était significativement plus faible qu'avec le placebo. La comparaison du traitement au placebo a montré un rapport des taux de 0,68 (IC 95 % [0,47, 0,98] ;  $p=0,036$ ) et 0,74 (IC 95 % [0,56, 0,96] ;  $p=0,026$ ) respectivement pour les doses de 150 microgrammes et 300 microgrammes.

L'expérience concernant le traitement chez les personnes d'origine africaine est limitée.

**Tableau 2 Soulagement des symptômes après 6 mois de traitement**

Dose du traitement (microgrammes)	Indacatérol 150 une fois par jour	Indacatérol 300 une fois par jour	Tiotropium 18 une fois par jour	Salmétérol 50 deux fois par jour	Formotérol 12 deux fois par jour	Placebo
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le TDI <sup>†</sup>	57 <sup>a</sup> 62 <sup>b</sup>	71 <sup>b</sup> 59 <sup>c</sup>	57 <sup>b</sup>	54 <sup>a</sup>	54 <sup>c</sup>	45 <sup>a</sup> 47 <sup>b</sup> 41 <sup>c</sup>
Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le SGRQ <sup>†</sup>	53 <sup>a</sup> 58 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup> 55 <sup>c</sup>	47 <sup>b</sup>	49 <sup>a</sup>	51 <sup>c</sup>	38 <sup>a</sup> 46 <sup>b</sup> 40 <sup>c</sup>
Réduction du nombre de bouffées/jour du médicament de secours par rapport au début de l'étude	1,3 <sup>a</sup> 1,5 <sup>b</sup>	1,6 <sup>b</sup>	1,0 <sup>b</sup>	1,2 <sup>a</sup>	n/e	0,3 <sup>a</sup> 0,4 <sup>b</sup>
Pourcentage de jours sans recours au médicament de secours	60 <sup>a</sup> 57 <sup>b</sup>	58 <sup>b</sup>	46 <sup>b</sup>	55 <sup>a</sup>	n/e	42 <sup>a</sup> 42 <sup>b</sup>

Etude menée avec <sup>a</sup>: indacatérol 150 microgrammes, salmétérol et placebo ; <sup>b</sup>: indacatérol 150 et 300 microgrammes, tiotropium et placebo ; <sup>c</sup>: indacatérol 300 microgrammes, formotérol et placebo

<sup>†</sup> DMCS = différence minimale cliniquement significative (modification  $\geq 1$  point sur le TDI,  $\geq 4$  points sur le SGRQ)

n/e = non évalué à 6 mois

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Hirobriz Breezhaler dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'indacatérol est une molécule chirale avec une configuration R.

Les données pharmacocinétiques sont issues de plusieurs études cliniques menées chez des volontaires sains et des patients atteints de BPCO.

### Absorption

Après administration de doses inhalées uniques ou répétées, le temps médian jusqu'à la concentration sérique maximale est d'environ 15 minutes. L'exposition systémique à l'indacatérol augmente avec la dose (de 150 microgrammes à 600 microgrammes) de façon dose-proportionnelle. Après administration d'une dose inhalée, la biodisponibilité absolue de l'indacatérol est en moyenne de 43 % à 45 %. L'exposition systémique résulte pour environ 75 % d'une absorption pulmonaire et pour environ 25 % d'une absorption gastro-intestinale.

La concentration sérique d'indacatérol augmente en cas d'administrations quotidiennes répétées. L'état d'équilibre est atteint en 12 à 14 jours. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 150 microgrammes à 600 microgrammes, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour était de 2,9 à 3,5.

### Distribution

Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est respectivement de 94,1 % à 95,3 % et 95,1 % à 96,2 %.

### Biotransformation

Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

Les études *in vitro* ont indiqué que l'UGT1A1 est la seule isoforme de l'UGT métabolisant l'indacatérol en O-glycuroconjugué phénolique. Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

### Élimination

Dans les études cliniques qui incluaient un recueil d'urines, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litres/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.

Dans une étude ADME chez l'homme au cours de laquelle l'indacatérol a été administré par voie orale, l'excrétion fécale a prédominé sur l'élimination par voie urinaire. L'indacatérol a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose). L'équilibre de masse a été complet avec plus de 90 % de la dose retrouvés dans les excréta.

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 14 jours.

### Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32-168 kg) ou la race n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes ethniques dans cette population.

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la  $C_{max}$  ou de l'ASC de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Etant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de rates gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement avec Hirobriz Breezhaler. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la ratte ont concordé avec les observations similaires rapportées pour d'autres bêta-2 agonistes. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par Hirobriz Breezhaler une fois par jour à la dose de 300 microgrammes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les gélules dans leur plaquette, à l'abri de l'humidité et ne les extraire de leur plaquette qu'au moment de leur utilisation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Hirobriz Breezhaler est un inhalateur monodose. Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons presseur sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes PA/Alu/PVC –Alu, contenant 10 gélules.

Boîte contenant 10 gélules et un inhalateur Hirobriz Breezhaler.

Boîte contenant 30 gélules et un inhalateur Hirobriz Breezhaler.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 30 boîtes (contenant chacune 10 gélules et un inhalateur).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

## Instructions pour l'utilisation et la manipulation

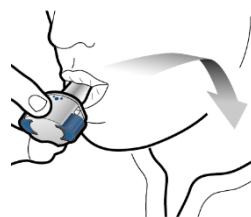
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler.



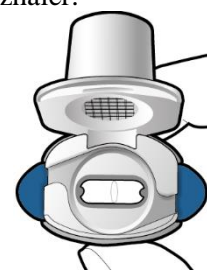
**Insérer**



**Percer et relâcher**



**Inhaler profondément**



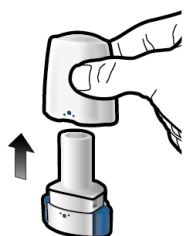
**Vérifier que la gélule est vide**

1

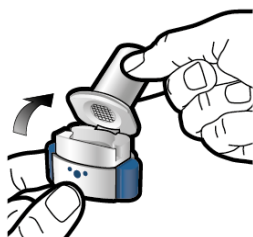
2

3

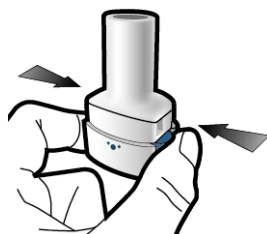
Vérification



Etape 1a:  
**Retirer le capuchon**



Etape 1b:  
**Ouvrir l'inhalateur**



Etape 2a:  
**Percer la gélule une seule fois**  
Tenir l'inhalateur en position verticale. Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.  
Percer la gélule une seule fois.



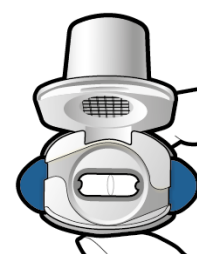
Etape 2b:  
**Relâcher les boutons latéraux**



Etape 3a:  
**Expirer à fond**  
Ne pas souffler dans l'embout buccal.



Etape 3b:  
**Inhaler le médicament profondément**  
Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration. Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.  
Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.



**Vérifier que la gélule est vide**  
Ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule..

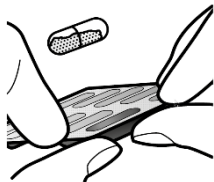
- S'il reste de la poudre dans la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
  - Répéter les étapes 3a à 3c.



**Poudre Restante**



**Vide**

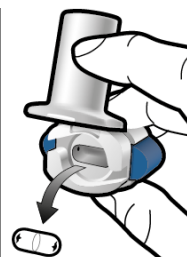


Etape 1c:  
**Extraire une gélule**  
 Sortir une gélule de la plaquette.  
Ne pas avaler la gélule.

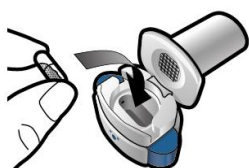
Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.  
 Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.  
 Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.



Etape 3c:  
**Retenir sa respiration**  
 Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.



**Retirer la gélule vide**  
 Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.  
 Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.



Etape 1d:  
**Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.**  
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.



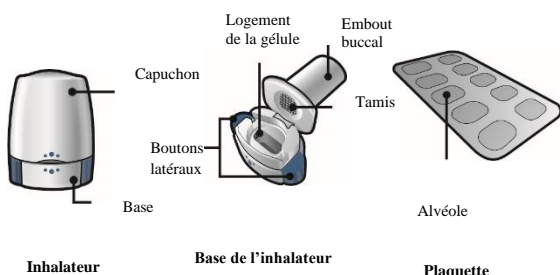
Etape 1e:  
**Fermer l'inhalateur**

### Informations importantes

- Les gélules de Hirobriz Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules de Hirobriz Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur de Hirobriz Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte de Hirobriz Breezhaler contient :

- un inhalateur de Hirobriz Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune soit 6 soit 10 gélules de Hirobriz Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.



## Questions fréquentes

### Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule ?

La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

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

Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c.

### Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important ?

Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

### J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important ?

Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

## Nettoyage de l'inhalateur

Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

## Élimination de l'inhalateur après utilisation

Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.



**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/006-010

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 novembre 2009  
Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelone  
Espagne

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE EXTERIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

10 gélules + 1 inhalateur

30 gélules + 1 inhalateur

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/001

10 gélules + 1 inhalateur

EU/1/09/594/002

30 gélules + 1 inhalateur

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

Conditionnement multiple: 60 (2 boîtes de 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple: 90 (3 boîtes de 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple: 300 (30 boîtes de 10 gélules et un inhalateur).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/003	60 gélules + 2 inhalateurs
EU/1/09/594/004	90 gélules + 3 inhalateurs
EU/1/09/594/005	300 gélules + 30 inhalateurs

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

10 gélules et un inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

30 gélules et un inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/003	60 gélules + 2 inhalateurs
EU/1/09/594/004	90 gélules + 3 inhalateurs
EU/1/09/594/005	300 gélules + 30 inhalateurs

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**COUVERCLE INTERIEUR DE LA BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT  
UNITAIRE ET DE LA BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

**1. AUTRES**

- 1 Insérer
  - 2 Percer et relâcher
  - 3 Inhaler profondément
- Vérification Vérifier que la gélule est vide

Lire la notice avant utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie inhalée seulement. Ne pas avaler.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE EXTERIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

10 gélules + 1 inhalateur

30 gélules + 1 inhalateur

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/006

10 gélules + 1 inhalateur

EU/1/09/594/007

30 gélules + 1 inhalateur

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

Conditionnement multiple : 60 (2 boîtes de 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple : 300 (30 boîtes de 10 gélules et un inhalateur).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/008	60 gélules + 2 inhalateurs
EU/1/09/594/009	90 gélules + 3 inhalateurs
EU/1/09/594/010	300 gélules + 30 inhalateurs

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose (lire la notice pour plus d'informations) et de la gélatine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en gélules

10 gélules et un inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

30 gélules et un inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas avaler les gélules.

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/09/594/008	60 gélules + 2 inhalateurs
EU/1/09/594/009	90 gélules + 3 inhalateurs
EU/1/09/594/010	300 gélules + 30 inhalateurs

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**COUVERCLE INTERIEUR DE LA BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT  
UNITAIRE ET DE LA BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

**1. AUTRES**

- 1 Insérer
  - 2 Percer et relâcher
  - 3 Inhaler profondément
- Vérification Vérifier que la gélule est vide

Lire la notice avant utilisation.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules  
indacatérol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie inhalée seulement. Ne pas avaler.

## **B. NOTICE**

## **Notice : information de l'utilisateur**

### **Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules indacatérol**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Hirobriz Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler
3. Comment utiliser Hirobriz Breezhaler
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hirobriz Breezhaler
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Hirobriz Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Hirobriz Breezhaler**

La substance active de Hirobriz Breezhaler est l'indacatérol, qui appartient à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Lorsque vous inhalez le médicament, il entraîne le relâchement des muscles des parois des petits conduits aériens dans les poumons. Cela aide à ouvrir les voies aériennes, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air.

##### **Dans quel cas Hirobriz Breezhaler est-il utilisé**

Hirobriz Breezhaler est utilisé pour faciliter la respiration chez les patients adultes ayant des difficultés respiratoires dues à une maladie pulmonaire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans la BPCO, les muscles qui entourent les voies respiratoires (bronches) sont resserrés. Cela rend la respiration difficile. Ce médicament relâche ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler**

##### **N'utilisez jamais Hirobriz Breezhaler**

- si vous êtes allergique à l'indacatérol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler :

- si vous êtes asthmatique (dans ce cas, vous ne devez pas utiliser Hirobriz Breezhaler).
- si vous avez des problèmes cardiaques.
- si vous souffrez d'épilepsie.
- si vous avez des troubles de la glande thyroïdienne (thyrotoxicose).
- si vous êtes diabétique.

### **Pendant le traitement par Hirobriz Breezhaler,**

- Si vous avez une sensation d’oppression dans la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement aussitôt après avoir inhalé le médicament, **arrêtez d’utiliser Hirobriz Breezhaler et prévenez immédiatement votre médecin**. Ces effets peuvent être les signes d’une affection appelée bronchospasme.
- **Prévenez immédiatement votre médecin** si les symptômes de la BPCO (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s’améliorent pas ou s’aggravent.

### **Enfants et adolescents**

Hirobriz Breezhaler **ne doit pas** être utilisé chez **les enfants ou adolescents de moins de 18 ans**.

### **Autres médicaments et Hirobriz Breezhaler**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, prévenez votre médecin si vous prenez :

- des médicaments pour des problèmes respiratoires du même type que Hirobriz Breezhaler (c’est-à-dire des médicaments contenant du salmétérol et du formotérol). Le risque d’effets indésirables pourrait être majoré.
- des médicaments appelés bêta-bloquants qui sont utilisés dans le traitement de l’hypertension ou d’autres problèmes cardiaques (tels que le propranolol) ou d’une affection oculaire appelée glaucome (par exemple timolol).
- des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang. Ils incluent :
  - les corticoïdes (par exemple prednisolone),
  - les diurétiques utilisés pour traiter l’hypertension, par exemple l’hydrochlorothiazide,
  - des médicaments utilisés pour traiter les difficultés respiratoires tels que la théophylline.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Hirobriz Breezhaler sans l’avis de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Hirobriz Breezhaler affecte votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

### **Hirobriz Breezhaler contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé(e) d’une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment utiliser Hirobriz Breezhaler**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle dose de Hirobriz Breezhaler inhaler**

- La dose habituelle est l’inhalation du contenu d’une gélule par jour. Votre médecin pourra vous prescrire les gélules de 150 microgrammes ou de 300 microgrammes en fonction de votre maladie et de votre réponse au traitement. Ne dépassez pas la dose indiquée par votre médecin.
- Vous devez utiliser votre inhalateur à la même heure chaque jour, l’effet du médicament dure 24 heures. Cela garantit qu’il y a toujours une quantité suffisante de médicament dans votre organisme pour vous aider à respirer plus facilement pendant toute la journée et la nuit. Cela vous aide également à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.

### **Comment utiliser Hirobriz Breezhaler**

- Cette boîte contient un inhalateur et des gélules (présentées en plaquettes) qui contiennent le médicament sous forme de poudre pour inhalation. L'inhalateur Hirobriz Breezhaler vous permet d'inhaler le médicament contenu dans une gélule.
- Vous ne devez utiliser les gélules qu'avec l'inhalateur fourni dans cette boîte (inhalateur Hirobriz Breezhaler). Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utilisez le nouvel inhalateur Hirobriz Breezhaler contenu dans la boîte.
- Jetez l'inhalateur inclus dans chaque boîte lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.
- Ne pas avaler les gélules.
- **Veillez lire les instructions à la fin de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser l'inhalateur.**

### **Si vous avez utilisé plus de Hirobriz Breezhaler que vous n'auriez dû**

Si vous avez inhalé une quantité excessive de Hirobriz Breezhaler ou si une autre personne a utilisé vos gélules, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche. Montrez la boîte de Hirobriz Breezhaler. Des soins médicaux pourraient être nécessaires. Vous pouvez remarquer que votre cœur bat plus rapidement que d'habitude, ou vous pouvez avoir des maux de tête, vous sentir somnolent, nauséux ou avoir envie de vomir.

### **Si vous oubliez d'utiliser Hirobriz Breezhaler**

Si vous avez oublié d'inhaler une dose, prenez simplement une autre dose à l'heure habituelle le lendemain. N'inhaliez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Durée du traitement par Hirobriz Breezhaler**

- Vous devez continuer à utiliser Hirobriz Breezhaler aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.
- La BPCO est une maladie chronique et vous devez utiliser Hirobriz Breezhaler **tous les jours** et pas seulement lorsque vous avez des difficultés respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par Hirobriz Breezhaler, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Contactez immédiatement votre médecin

- si vous ressentez une douleur constrictive dans la poitrine (fréquent).
- si vous avez un taux de sucre élevé dans le sang (diabète). Vous vous sentirez fatigué(e), vous aurez très soif et très faim (sans prendre de poids) et urinerez plus souvent que d'habitude (fréquent).
- si votre rythme cardiaque est irrégulier (peu fréquent).
- si vous avez les symptômes d'une réaction allergique tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, une urticaire, des difficultés à respirer ou avaler, des vertiges (peu fréquent).
- si vous avez des difficultés à respirer associées à des sifflements dans le thorax ou une toux (peu fréquent).

### Les autres effets indésirables peuvent être :

Effets indésirables très fréquents (affectent plus de 1 patient sur 10)

- symptômes de type rhume. Vous pourriez présenter tous ou plusieurs des symptômes suivants : mal de gorge, nez qui coule, nez bouché, éternuements, toux et maux de tête.

Effets indésirables fréquents (affectent jusqu'à 1 patient sur 10)

- sensation de pression ou douleur dans les joues et le front (inflammation des sinus)
- nez qui coule
- toux
- mal de gorge
- maux de tête
- vertiges
- palpitations
- spasmes musculaires
- mains, chevilles et pieds gonflés (œdème)
- démangeaisons/éruption cutanée
- douleur thoracique
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations.

Effets indésirables peu fréquents (affectent jusqu'à 1 patient sur 100)

- rythme du cœur rapide
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- douleurs musculaires.

Certains patients peuvent parfois tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. La toux est un symptôme courant de la BPCO. Si vous toussiez pendant un court moment après avoir inhalé le médicament, ne vous inquiétez pas. Vérifiez votre inhalateur pour savoir si la gélule est vide et si vous avez reçu la dose complète. Si la gélule est vide, il n'y a pas de motif d'inquiétude. Si la gélule n'est pas vide, recommencez l'inhalation comme il est indiqué.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Hirobriz Breezhaler**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'au moment de l'utilisation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Hirobriz Breezhaler

- Chaque gélule de Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol. Les autres composants incluent du lactose et la gélule est fabriquée à partir de gélatine.
- Chaque gélule de Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol. Les autres composants incluent du lactose et la gélule est fabriquée à partir de gélatine.

### Comment se présente Hirobriz Breezhaler et contenu de l'emballage extérieur

Cette boîte contient un inhalateur et des gélules présentées en plaquettes. Les gélules sont transparentes et incolores et contiennent une poudre blanche.

- Les gélules de Hirobriz Breezhaler 150 microgrammes portent le code produit « **IDL 150** » imprimé en **noir** au-dessus d'une ligne **noire** et le logo du laboratoire (ℓ) imprimé en **noir** sous la ligne **noire**.
- Les gélules de Hirobriz Breezhaler 300 microgrammes portent le code produit « **IDL 300** » imprimé en **bleu** au-dessus d'une ligne **bleue** et le logo du laboratoire (ℓ) imprimé en **bleu** sous la ligne **bleue**.

Présentations :

Boîte contenant 10 gélules et un inhalateur.

Boîte contenant 30 gélules et un inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (contenant chacune 30 gélules et un inhalateur).

Conditionnement multiple contenant 30 boîtes (contenant chacune 10 gélules et un inhalateur).

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

### Fabricant

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelone  
Espagne

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.  
Tel.: +34 91 375 62 30

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200



**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR HIROBRIZ BREEZHALER

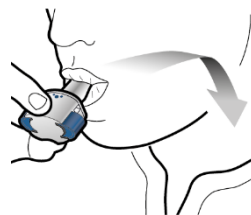
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Hirobriz Breezhaler.



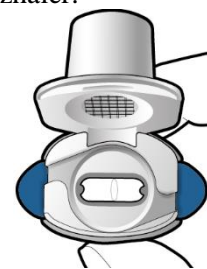
**Insérer**



**Percer et relâcher**

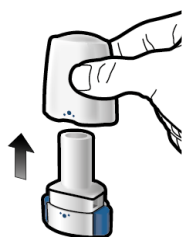


**Inhaler  
profondément**

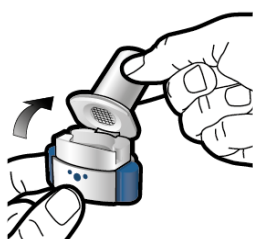


**Vérifier que la gélule  
est vide**

**1**

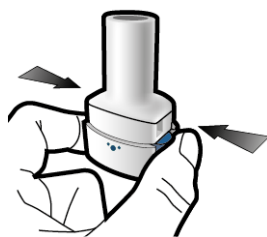


Etape 1a:  
**Retirer le capuchon**

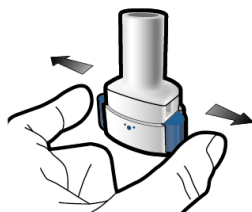


Etape 1b:  
**Ouvrir l'inhalateur**

**2**



Etape 2a:  
**Percer la gélule une  
seule fois**  
Tenir l'inhalateur en  
position verticale.  
Percer la gélule en  
appuyant fermement sur  
les deux boutons latéraux  
en même temps.  
Un bruit doit être  
entendu lorsque la gélule  
est percée.  
Percer la gélule une seule  
fois.



Etape 2b:  
**Relâcher les boutons  
latéraux**

**3**

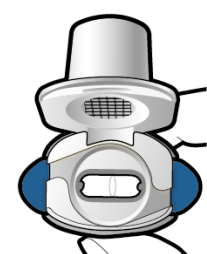


Etape 3a:  
**Expirer à fond**  
Ne pas souffler dans  
l'embout buccal.



Etape 3b:  
**Inhaler le médicament  
profondément**  
Tenir l'inhalateur comme  
le montre l'illustration.  
Placer l'embout buccal  
dans la bouche et serrer  
fermement les lèvres sur  
l'embout.  
Ne pas appuyer sur les  
boutons latéraux.

**Vérif  
icatio  
n**



**Vérifier que la gélule est  
vide**  
Ouvrir l'inhalateur pour  
voir s'il reste de la poudre  
dans la gélule..

S'il reste de la poudre dans  
la gélule :

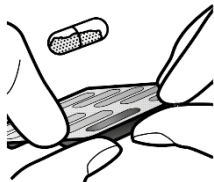
- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3c.



**Poudre  
Restante**



**Vide**

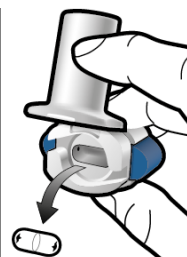


Etape 1c:  
**Extraire une gélule**  
 Sortir une gélule de la plaquette.  
Ne pas avaler la gélule.

Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.  
 Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.  
 Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.



Etape 3c:  
**Retenir sa respiration**  
 Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.



**Retirer la gélule vide**  
 Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.  
 Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.



Etape 1d:  
**Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.**  
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.



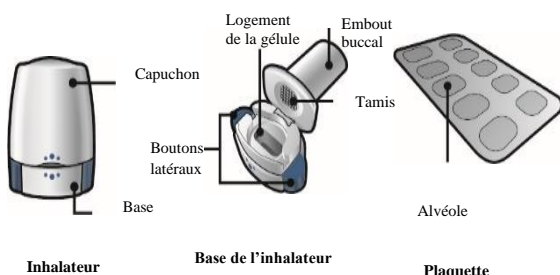
Etape 1e:  
**Fermer l'inhalateur**

### Informations importantes

- Les gélules de Hirobriz Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules de Hirobriz Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur de Hirobriz Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte de Hirobriz Breezhaler contient :

- une inhalateur de Hirobriz Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune soit 6 soit 10 gélules de Hirobriz Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.



## Questions fréquentes

### Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule?

La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

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

Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c.

### Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important?

Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

### J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important?

Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.

## Nettoyage de l'inhalateur

Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

## Élimination de l'inhalateur après utilisation

Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.