


MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 Glycopyrronium / fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Suspension pressurisée pour inhalation, 8,3 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5,8 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré, pour inhalation

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

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

Date d'autorisation initiale :
5 mars 2018

Date de révision :
11 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256804

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	25
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
14	Études cliniques	27
14.1	Études cliniques par indication.....	27
15	MICROBIOLOGIE	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	35
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est une association d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiquée comme traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est **pas** indiqué pour soulager une détérioration aiguë de la MPOC.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est **pas** indiqué dans le traitement de l'asthme. L'innocuité et l'efficacité de

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans l'asthme n'ont pas été établies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au glycopyrronium, au fumarate de formotérol dihydraté (fumarate de formotérol) ou à l'un des ingrédients de la préparation ou tout composant de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement antiasthmatique d'entretien à long terme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

DÉCÈS LIÉ À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de décès liés à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité du salmétérol (SEREVENT® en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui prenaient du salmétérol. On estime qu'il s'agit là d'un effet de classe des BALA, dont fait partie le fumarate de formotérol, l'un des ingrédients actifs de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est indiqué uniquement dans le traitement de la MPOC. L'innocuité et l'efficacité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. Par conséquent, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le médecin appelé à traiter des patients atteints de MPOC qui fument devrait en premier lieu leur recommander de cesser de fumer et leur offrir des conseils à cette fin, peu importe le tableau clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou emphysème. L'abandon du tabac apporte des bienfaits spectaculaires sur le plan symptomatique; de plus, il a été démontré que cette mesure confère un avantage sur le plan de la survie.
- À l'instar d'autres médicaments en inhalation contenant un bêta₂-agoniste, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose et ni en association avec d'autres médicaments qui contiennent un bêta-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, étant donné le risque de surdose.
- Lorsqu'il entreprend un traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, le patient qui prenait régulièrement (p. ex. 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste en inhalation ou par voie orale à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement des symptômes respiratoires aigus.
- Il faut informer le patient que pour tirer un bienfait optimal du traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, il doit prendre ce médicament régulièrement, même en l'absence de symptômes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est administrée par inhalation orale deux fois par jour, en 2 inhalations le matin et 2 inhalations le soir. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre plus de deux inhalations, deux fois par jour.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés; toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, comme le fumarate de formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, les patients qui présentent une hépatopathie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, comme le glycopyrronium est principalement éliminé par métabolisme rénal, les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de ≤ 30 mL/min/1,73 m²) ou une néphropathie terminale nécessitant une dialyse ne doivent être traités par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques et ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

4.4 Administration

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être administré en deux inhalations deux fois par jour, le matin et le soir, par inhalation orale.

Afin d'assurer l'administration adéquate de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, le médecin ou un autre professionnel de la santé qualifié devrait montrer au patient comment utiliser le dispositif d'inhalation (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Mode d'emploi](#)).

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante dès que possible, sauf s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais revenir à l'horaire posologique habituel. Le patient ne doit jamais prendre une double dose.

5 SURDOSAGE

Nous ne disposons pas de données provenant d'études cliniques sur le surdosage de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Une surdose de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation peut entraîner des signes et symptômes découlant du mode d'action de chacun de ses composants et qui correspondent aux effets indésirables connus des antagonistes muscariniques administrés par inhalation (p. ex. arythmie auriculaire, tachycardie, vision trouble, rétention urinaire, sécheresse buccale, nausées) et aux effets observés à la suite

d'une surdose d'autres bêta₂-agonistes (p. ex. nausées, vomissements, insomnie, hypertension, tremblements, céphalées, tachycardie, palpitations, étourdissements, arythmie ventriculaire, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie et spasmes musculaires). Comme c'est le cas avec tous les sympathomimétiques par inhalation, une surdose de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation peut provoquer un arrêt cardiaque, voire la mort.

L'administration de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être interrompue en cas de surdosage. Un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. On peut envisager l'emploi judicieux d'un bêta-bloquant cardiosélectif, tout en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut entraîner un bronchospasme. Une surveillance cardiaque comprenant la surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée en cas de surdosage.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Pour inhalation	Suspension pressurisée pour inhalation 8,3 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5,8 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré	Hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et de chlorure de calcium)

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est un aérosol-doseur pressurisé comprenant une cartouche d'aluminium munie d'un revêtement intérieur, à laquelle est fixé un indicateur de doses, un dispositif d'actionnement de plastique blanc et un embout buccal muni d'un capuchon protecteur orange. Chaque inhalateur est emballé individuellement dans une pochette d'aluminium laminé contenant un sachet d'agent déshydratant et présenté dans une boîte.

Chaque dose mesurée de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation contient 10,4 mcg de bromure de glycopyrronium (équivalent à 8,3 mcg de glycopyrronium) et 5,8 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

La dose libérée (la dose expulsée par l'embout buccal) contient 9,0 mcg de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 mcg de glycopyrronium) et 5,0 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation contient également un hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et de chlorure de calcium) qui forment une co-suspension avec les cristaux de médicaments.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est offert dans une boîte contenant un inhalateur avec 120 actionnements.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 **ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.**

Généralités

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

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est indiqué uniquement dans le traitement de la MPOC. Comme on ne dispose pas de données sur son emploi dans l'asthme, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé dans cette indication, et il est contre-indiqué dans cette population de patients.

Il a été montré que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action augmentent le risque de décès liés à l'asthme. Les données d'une vaste étude de 28 semaines contrôlée par placebo et menée aux États-Unis qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action administré deux fois par jour (salmétérol) à celle d'un placebo, chacun en appoint au traitement antiasthmatique habituel, ont révélé une augmentation des décès liés à l'asthme chez les patients recevant le salmétérol (13 des 13 176 patients traités par le salmétérol comparativement à 3 des 13 179 patients recevant le placebo; RR : 4,37; IC à 95 % : 1,25; 15,34). L'augmentation du risque de décès lié à l'asthme pourrait représenter un effet de classe des bêta₂-agonistes adrénérgiques à longue durée d'action dont fait partie le fumarate de formotérol dihydraté, l'un des ingrédients actifs de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Bronchospasme aigu

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme (c.-à-d. comme traitement de secours).

L'utilisation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans le but de soulager des symptômes aigus n'a pas été étudiée, et des doses supplémentaires ne doivent pas être utilisées à cette fin. Un traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être amorcé en cas de détérioration aiguë de la MPOC pouvant menacer le pronostic vital. L'utilisation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est pas appropriée dans de telles conditions.

Le professionnel de la santé qui prescrit Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit aussi fournir au patient un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action afin de traiter les symptômes de MPOC survenant de façon aiguë malgré l'utilisation biquotidienne régulière de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Lorsqu'on amorce le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, on doit aviser les patients qui utilisent régulièrement (p. ex. quatre fois par jour) un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action d'interrompre l'utilisation régulière de ces médicaments et de ne les utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

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

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

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour ni à des doses plus élevées que celles recommandées.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, en raison du risque de surdose. Des effets cardiovasculaires d'importance clinique et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pris par inhalation.

Effets anticholinergiques

Comme pour les autres anticholinergiques, Glycopyrronium (sous forme de bromure)/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire.

Appareil cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires tels qu'une arythmie cardiaque (p. ex. fibrillation auriculaire ou tachycardie) peuvent se manifester après l'administration de sympathomimétiques et d'antagonistes muscariniques, y compris Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Si de tels effets se produisaient, le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation pourrait devoir être interrompu.

L'emploi des bêta-agonistes a été associé à des effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension). En outre, on sait que les bêta-agonistes peuvent altérer le tracé de l'ECG (p. ex. aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST). Par conséquent, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, comme tous les produits contenant des bêta-agonistes, devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, en particulier insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie cardiaque et hypertension grave.

Fréquence cardiaque

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

Intervalle QT

Comme c'est le cas pour les autres bêta₂-agonistes, la prudence est de mise si Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est administré à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. hypokaliémie), ou qui prennent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc (voir [Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc](#)).

Chez des sujets sains, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est associé à un allongement dépendant de la dose et de la concentration de l'intervalle QTc. À une dose de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté de 16,6/11,6 mcg, la variation moyenne de l'intervalle QTc la plus importante par rapport au placebo a été < 5 ms après l'administration d'une dose unique (voir [Électrophysiologie cardiaque](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée visant à examiner l'effet de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation sur la capacité à effectuer des tâches nécessitant du jugement, des habiletés motrices ou des compétences cognitives. La survenue de céphalées, de vision trouble, d'étourdissements ou de nausées peut influencer sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

Système endocrinien et métabolisme

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, et chez ceux qui répondent de manière inhabituelle aux amines sympathomimétiques. L'administration par voie intraveineuse de salbutamol, un agoniste des récepteurs β₂-adrénergique apparenté, aggraverait le diabète sucré et l'acidocétose préexistants.

Hypokaliémie et hyperglycémie

Des effets métaboliques, soit de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie, peuvent être observés avec des doses élevées de bêta₂-agonistes.

Les agonistes bêta-adrénergiques peuvent produire une importante hypokaliémie chez certains patients, entraînant un risque d'effets cardiovasculaires indésirables. La diminution du taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne nécessite pas la prise de suppléments. Chez les patients atteints de MPOC grave, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et un traitement concomitant, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque (voir [Traitements entraînant une hypokaliémie](#)). Par conséquent, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont prédisposés à présenter un faible taux sérique de potassium.

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

Dans deux études cliniques de phase III de 24 semaines et une étude de prolongation sur l'innocuité de 28 semaines réalisées pour évaluer Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des patients atteints de MPOC, aucune indication d'un effet du traitement sur la glycémie ou la kaliémie n'a été observée.

Appareil génito-urinaire

Aggravation de la rétention urinaire

Comme tout autre médicament contenant un anticholinergique, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes de rétention urinaire (p. ex. mictions difficiles ou douloureuses), surtout chez les patients présentant une hyperplasie de la prostate ou une obstruction du col de la vessie. Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme le fumarate de formotérol, un composant de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique pourrait conduire à une accumulation de fumarate de formotérol dans le plasma. Par conséquent, les patients qui présentent une hépatopathie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Surveillance et examens de laboratoire

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

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

Fonction visuelle

Aggravation du glaucome à angle fermé

Comme tout autre médicament contenant un anticholinergique, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer attentifs aux signes et symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex. douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos ou images colorées associés à des yeux rougis par la congestion des conjonctives et l'œdème de la cornée). Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît. Des gouttes myotiques utilisées seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, comme le glycopyrronium, un composant de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, est principalement éliminé par métabolisme rénal, les patients qui présentent une insuffisance

rénale grave (clairance de la créatinine de ≤ 30 mL/min/1,73 m²) ou une néphropathie terminale nécessitant une dialyse ne doivent être traités par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin que l'on puisse déceler les effets indésirables possibles.

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout autre médicament administré par inhalation, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation peut causer un bronchospasme paradoxal pouvant mettre la vie en danger. Si cela se produit, le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être interrompu et d'autres traitements doivent être envisagés.

Sensibilité et résistance

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. En présence de signes évoquant une réaction allergique (en particulier des difficultés à respirer ou à avaler, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage, une urticaire ou une éruption cutanée), il faut cesser immédiatement le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et envisager d'autres traitements. Le patient NE doit PAS reprendre le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée sur l'utilisation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ou de ses composants individuels, le glycopyrronium et le fumarate de formotérol, chez les femmes enceintes.

Des études à dose unique menées chez des sujets humains ont révélé que de très faibles quantités de glycopyrronium traversaient la barrière placentaire. Dans des études sur la reproduction chez des animaux, le fumarate de formotérol a provoqué des effets indésirables à des degrés d'exposition générale très élevés (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus. Les femmes doivent être avisées de communiquer avec leur médecin si elles deviennent enceintes pendant le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Travail et accouchement

Aucune étude bien contrôlée n'a été menée pour examiner les effets du glycopyrronium ou du fumarate de formotérol, seuls ou en association, pendant le travail et l'accouchement. Étant donné que les bêta₂-agonistes pourraient nuire à la contractilité utérine, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit être utilisé pendant le travail que si les bienfaits potentiels justifient le risque.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le glycopyrronium et/ou le fumarate de formotérol sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Chez la rate, de faibles quantités de formotérol ont été décelées dans le lait maternel. De plus, d'autres antagonistes muscariniques (y compris les métabolites) sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. L'administration de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation aux femmes qui allaitent ne devrait être envisagée que si les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent sur les risques pour l'enfant.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (<18 ans) : Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels que le fumarate de formotérol, l'un des ingrédients actifs de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, augmentent le risque de décès liés à l'asthme. Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir [1 INDICATIONS](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme](#)).

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est une association médicamenteuse formée d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA). On s'attend à ce que les effets indésirables de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation s'apparentent à ceux des autres bêta₂-agonistes et antagonistes muscariniques. Les effets indésirables qui ont été associés aux antagonistes muscariniques comprennent des effets cardiovasculaires (p. ex. arythmie auriculaire et tachycardie), des troubles oculaires (p. ex. vision trouble), des troubles gastro-intestinaux, une sécheresse de la bouche et une rétention urinaire.

Les effets indésirables qui ont été associés aux bêta₂-agonistes comprennent des effets cardiovasculaires (p. ex. tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, hypertension ou hypotension), l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, les céphalées, la nervosité, l'insomnie, les étourdissements, l'acidose métabolique, les spasmes musculaires, la fatigue, le malaise et les tremblements.

Les autres effets indésirables qui ont été associés à Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation comprenaient les nausées et l'anxiété.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Au total, 1491 patients atteints de MPOC ont reçu au moins une dose de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans le cadre du programme d'études cliniques. Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous proviennent de deux études cliniques de phase III de 24 semaines et d'une étude de prolongation sur l'innocuité à long terme de 28 semaines. Les effets indésirables observés dans les autres études étaient semblables à ceux qui ont été observés dans ces études déterminantes.

Études de 24 semaines

Au total, 1036 sujets atteints de MPOC ont été traités par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation deux fois par jour à la dose thérapeutique recommandée. Les autres traitements comprenaient les composants individuels (glycopyrronium ou fumarate de formotérol) ou un placebo.

Tableau 2 présente toutes les manifestations indésirables, peu importe leur lien de causalité avec le médicament, qui sont survenues à un taux de 1 % ou plus chez les patients recevant Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans les deux études de 24 semaines contrôlées par placebo, et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 2 Manifestations indésirables associées à Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation survenues à une fréquence ≥ 1 % et plus couramment que sous placebo chez des patients atteints de MPOC dans les études cliniques contrôlées par placebo d'une durée pouvant atteindre 6 mois

Manifestations indésirables	Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n = 1036 N (%)	Placebo n = 443 N (%)	Glycopyrronium n = 890 N (%)	Fumarate de formotérol n = 890 N (%)
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	27 (2,6)	10 (2,3)	16 (1,8)	13 (1,5)
Abcès dentaire	16 (1,5)	2 (0,5)	7 (0,8)	6 (0,7)
Grippe	12 (1,2)	2 (0,5)	9 (1,0)	11 (1,2)
Sinusite aiguë	11 (1,1)	4 (0,9)	7 (0,8)	8 (0,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				

Manifestations indésirables	Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n = 1036 N (%)	Placebo n = 443 N (%)	Glycopyrronium n = 890 N (%)	Fumarate de formotérol n = 890 N (%)
Toux	41 (4,0)	12 (2,7)	27 (3,0)	24 (2,7)
Douleur oropharyngée	14 (1,4)	5 (1,1)	14 (1,6)	19 (2,1)
Troubles gastro-intestinaux				
Vomissements	14 (1,4)	5 (1,1)	16 (1,8)	10 (1,1)
Sécheresse buccale	13 (1,3)	1 (0,2)	6 (0,7)	5 (0,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	20 (1,9)	2 (0,5)	13 (1,5)	9 (1,0)
Spasmes musculaires	16 (1,5)	4 (0,9)	6 (0,7)	16 (1,8)
Douleur aux extrémités	15 (1,4)	3 (0,7)	7 (0,8)	4 (0,4)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention				
Chute	12 (1,2)	0	3 (0,3)	4 (0,4)
Contusions	11 (1,1)	2 (0,5)	7 (0,8)	3 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Douleur thoracique	17 (1,6)	6 (1,4)	15 (1,7)	9 (1,0)
Fatigue	11 (1,1)	0	7 (0,8)	5 (0,6)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	15 (1,4)	4 (0,9)	20 (2,2)	25 (2,8)
Étourdissements	13 (1,3)	5 (1,1)	8 (0,9)	9 (1,0)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	13 (1,3)	0	13 (1,5)	10 (1,1)

Étude de prolongation sur l'innocuité à long terme

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a fait l'objet d'une étude de prolongation sur l'innocuité à long terme d'une durée de 28 semaines à la suite des études contrôlées par placebo de 24 semaines.

Au total, 893 patients atteints de MPOC qui se sont rendus au terme de l'une des études déterminantes ont été traités pendant une période allant jusqu'à 28 semaines de plus pour une période de traitement pouvant atteindre 52 semaines par deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (n = 290), de glycopyrronium à 8,3 mcg (n = 219) et de fumarate de formotérol dihydraté à 5,8 mcg (n = 213) deux fois par jour ou un traitement témoin actif.

Les effets indésirables rapportés dans l'étude sur l'innocuité à long terme étaient semblables à ceux qui sont survenus dans les essais contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres manifestations indésirables moins courantes survenues à une fréquence inférieure à 1,0 % chez les patients traités par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo sont énumérées ci-dessous :

Troubles cardiovasculaires : fibrillation auriculaire

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, polype dans le gros intestin

Troubles généraux : douleur, pyrexie

Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière

Infections et infestations : cellulite, gastro-entérite virale, candidose orale, pharyngite

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : lacération, entorse ligamentaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré/diabète de type 2

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : bursite, douleur musculosquelettique, foulure musculaire

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles psychiatriques : insomnie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, épistaxis, hémoptysie, toux productive, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets suivants ont été signalés après l'homologation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Certains de ces effets indésirables peuvent également avoir été observés au cours des études cliniques sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Les renseignements sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation sont basés sur le risque d'interactions pour chacun de ses deux composants.

Dans les études cliniques, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a été administré en concomitance avec d'autres médicaments contre la MPOC, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, des inhibiteurs de la phosphodiesterase et des stéroïdes en inhalation, sans signe clinique d'interactions médicamenteuses.

L'administration concomitante de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des bêta₂-agonistes à longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques, tels que les bêta-agonistes à courte ou à longue durée d'action (seuls ou en association), peut potentialiser les effets indésirables de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitements entraînant une hypokaliémie

Le traitement concomitant avec des dérivés de la méthylxanthine, des corticostéroïdes par voie orale (p. ex. la prednisone), ou des diurétiques n'épargnant pas le potassium peut potentialiser l'effet hypokaliémique initial possible des bêta₂-agonistes, et par conséquent, la prudence s'impose lors de l'emploi concomitant de ces médicaments (voir [Hypokaliémie et hyperglycémie](#)).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir l'effet des bêta₂-agonistes ou s'y opposer. Par conséquent, on ne doit pas prendre Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avec des bêta-bloquants (y compris des gouttes ophtalmiques), à moins que leur utilisation ne soit absolument nécessaire. Le cas échéant, le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagé, bien qu'on doive dans ce cas faire preuve de prudence.

Anticholinergiques

Il existe un risque d'interaction avec des médicaments anticholinergiques utilisés en concomitance qui se traduit par des effets pharmacologiques additifs. Par conséquent, il faut éviter l'administration concomitante de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avec d'autres médicaments contenant des agents anticholinergiques, car cela pourrait entraîner l'augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme dans le cas d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être administré avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, étant donné que tout effet de ces médicaments sur l'intervalle QT peut être potentialisé. Les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir [Appareil cardiovasculaire](#)).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament possibles

Classe de médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc Inhibiteurs de la MAO Antidépresseurs tricycliques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et risque accru d'arythmie ventriculaire)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Bêta-bloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Les bêta-bloquants peuvent affaiblir l'effet des bêta ₂ -agonistes ou s'y opposer, entraînant de graves bronchospasmes.	Si un traitement concomitant s'impose, envisager le recours à un bêta-bloquant cardiosélectif, à utiliser toutefois avec prudence.
Dérivés de la méthylxanthine, des corticostéroïdes oraux (p.ex. prednisone) ou des diurétiques sans épargne potassique	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence est de mise pendant un traitement concomitant.
Agents sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et indésirables additifs)	La prudence est de mise pendant l'emploi concomitant de sympathomimétiques à longue durée d'action, peu importe la voie d'administration.
Anticholinergiques	T	Interaction additive potentielle avec l'emploi concomitant d'anticholinergiques	Éviter l'administration concomitante avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques, peu importe la voie d'administration.

Classe de médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC	Augmentation de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium de 22 % et diminution de la clairance rénale de 23 %	Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'est attendue chez les patients dont la fonction rénale est normale et chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Légende : ASC = aire sous la courbe; EC = essai clinique; T = données théoriques; MAO = monoamine-oxydase; Réf. = référence

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments. On ne s'attend à aucun effet d'importance clinique des aliments; par conséquent, aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été effectuée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments. On ne s'attend à aucun effet d'importance clinique des aliments; par conséquent, aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été effectuée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est une association à dose fixe de deux bronchodilatateurs en inhalation : le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (AMLA, aussi appelé anticholinergique à longue durée d'action) et le fumarate de formotérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). L'association de ces substances ayant des modes d'action différents entraîne une efficacité additive par rapport à celle de chacun des composants pris seul. En raison de la densité différentielle des récepteurs muscariniques et bêta₂-adrénergiques dans les voies respiratoires centrales et périphériques des poumons, les antagonistes muscariniques devraient être plus efficaces dans le relâchement des voies respiratoires centrales et les bêta₂-agonistes, dans le relâchement des voies respiratoires périphériques; le relâchement des voies respiratoires centrales et périphériques au moyen d'un traitement d'association pourrait contribuer aux effets bénéfiques d'un tel traitement sur la fonction pulmonaire.

Le glycopyrronium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques avec un début d'action rapide. Il possède une affinité similaire pour les sous-types des cinq récepteurs muscariniques retrouvés chez l'humain (M1 à M5). Dans les voies respiratoires, il exerce ses effets pharmacologiques par l'inhibition des récepteurs M3 des muscles lisses, entraînant ainsi une bronchodilatation.

Le fumarate de formotérol est un puissant agoniste sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action. Les effets pharmacologiques des bêta₂-agonistes, y compris du fumarate de formotérol, sont au moins en partie attribuables à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique (AMP cyclique). Des taux accrus d'AMP cyclique entraînent le relâchement du muscle lisse bronchique ainsi que l'inhibition de la libération, par les cellules, et en particulier par les mastocytes, des médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate.

10.2 Pharmacodynamie

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation commençait à agir rapidement, dans les 5 minutes de la première inhalation. Les effets se maintenaient pendant l'intervalle posologique et ont été soutenus au fil du temps durant les études cliniques de six mois.

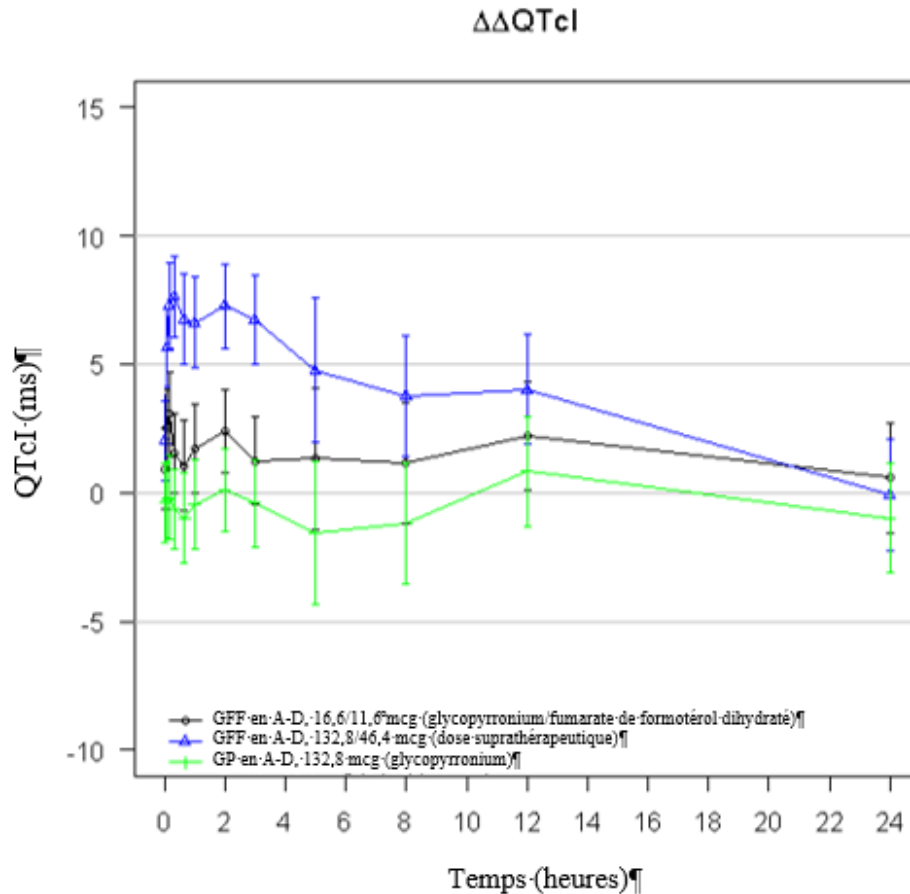
Profil de bronchodilatation sur 24 heures

Deux études croisées à répartition aléatoire et à double insu de quatre semaines ont été réalisées pour évaluer la fonction pulmonaire (VEMS) sur 24 heures comparativement au placebo le jour 29 du traitement chez 123 sujets atteints de MPOC. Dans les deux études, où le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était l'aire sous la courbe du VEMS de 0 à 24 heures (ASC0-24) le jour 29, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a procuré des améliorations statistiquement significatives de 265 mL et de 249 mL ($p < 0,0001$ dans les deux cas) de la fonction pulmonaire sur 24 heures comparativement au placebo. Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation administré deux fois par jour a produit une bronchodilatation robuste et comparable de 0 à 12 heures et de 12 à 24 heures, ce qui indique que ce schéma posologique procure un bienfait thérapeutique soutenu.

Électrophysiologie cardiaque

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu, à dose unique et contrôlée par placebo et témoin positif chez 69 sujets sains. Les différences moyennes les plus importantes (intervalle de confiance [IC] à 90 %) par rapport au placebo dans l'intervalle QTcl corrigé selon les valeurs initiales mesurées après l'administration d'une dose unique de l'association du glycopyrronium et du fumarate de formotérol dihydraté à 16,6/11,6 mcg (dose thérapeutique) et à 132,8/46,4 mcg (dose supratherapeutique), étaient respectivement de 3,1 (IC à 90 % [1,4; 4,7]) ms à 0,17 h et de 7,6 (IC à 90 % [6,0; 9,2]) ms à 0,33 h. Aucun effet sur l'intervalle QTcl n'a été observé dans le groupe traité uniquement par 132,8 mcg de glycopyrronium.

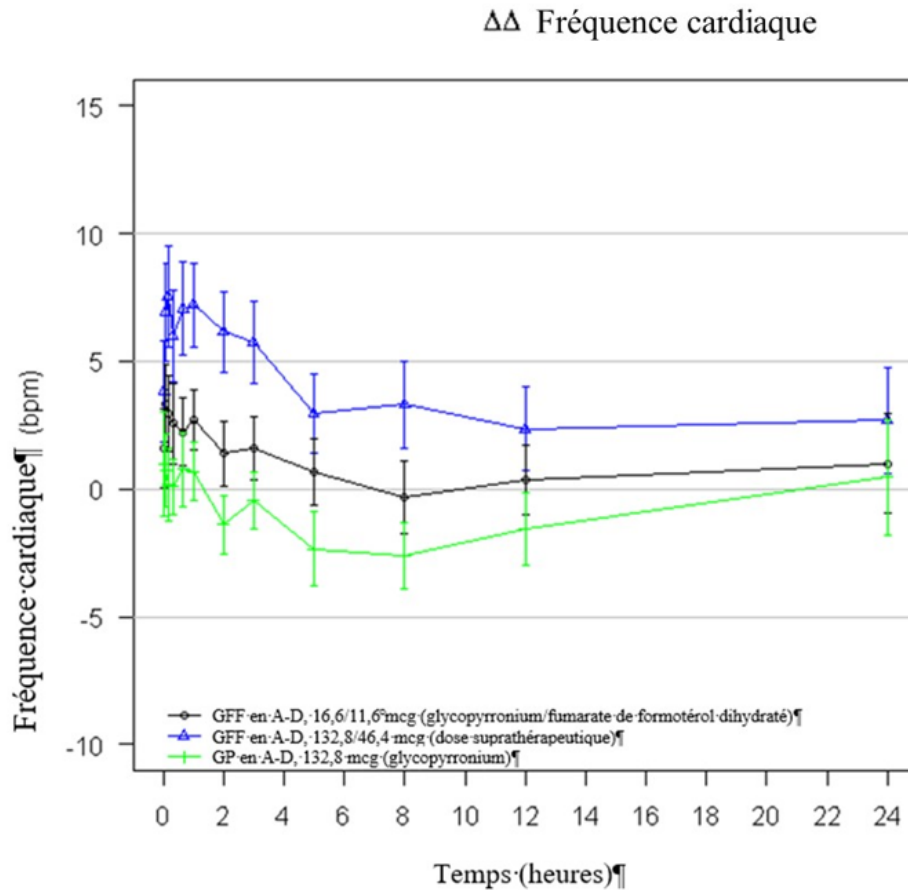
Figure 1 Estimation des variations du QTcI ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) par rapport au placebo selon la modélisation statistique (population de l'analyse de l'innocuité)



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

Une augmentation dépendante de la dose de la fréquence cardiaque a également été observée. Les différences moyennes les plus importantes (intervalle de confiance à 90 %) par rapport au placebo dans la fréquence cardiaque corrigée selon les valeurs initiales étaient respectivement de 3,3 (IC à 90 % [1,8; 4,9]) battements/min à 0,1 h et de 7,6 (IC à 90 % [5,6; 9,5]) battements/min à 0,17 h suivant l'administration de l'association du glycopyrronium et du fumarate de formotérol dihydraté à 16,6/11,6 mcg (dose thérapeutique) et à 132,8/46,4 mcg (dose suprathérapeutique).

Figure 2 Variation de la fréquence cardiaque par rapport au départ ajustée en fonction du placebo (population de l'analyse de l'innocuité)



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

Voir [Appareil cardiovasculaire](#) et [Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc](#).

Bien que des différences statistiquement significatives entre les traitements aient été observées pour certains paramètres de la fréquence cardiaque, les variations moyennes estimatives des fréquences cardiaques moyenne, maximale, minimale, diurne et nocturne par rapport au départ sont toujours demeurées dans une fourchette allant d'une baisse de 2 bpm à une hausse de 1 bpm dans tous les groupes de traitement, et ces faibles variations n'ont pas été jugées d'importance clinique.

L'effet du glycopyrronium et du fumarate de formotérol dihydraté sur le rythme cardiaque chez les sujets atteints de MPOC a été évalué par des enregistrements par appareil Holter sur 24 heures dans des études de 2 semaines et de 24 semaines. Tous les traitements consistaient en deux inhalations, deux fois par jour. La population surveillée par enregistrement Holter comprenait 58 sujets sous glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté à 33,2/11,6 mcg dans l'étude de 2 semaines et 171 sujets sous Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans l'étude de 24 semaines (évaluation à la semaine 4). Aucun effet d'importance clinique sur le rythme cardiaque n'a été observé.

10.3 Pharmacocinétique

Après inhalation orale, la pharmacocinétique du glycopyrronium (gamme posologique : 16,6 à 132,8 mcg) et du fumarate de formotérol dihydraté (gamme posologique : 2,9 à 46,4 mcg) est linéaire.

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des sujets atteints de MPOC

	C_{max}^1 (pg/mL)	$t_{1/2}^{2,3}$ (h)	ASC_{0-12}^1 (pg h/mL)	Clairance ¹ (L/h)
Dose unique				
Glycopyrronium ⁴	20,0 (14,7)	S. O.	42,0 (21,8)	265,6 (131,7)
Fumarate de formotérol dihydraté ⁴	9,9 (5,0)	S. O.	49,2 (20,1)	165,0 (61,5)
Dose répétée				
Glycopyrronium ⁵	28,7 (20,4)	15,1 (13,2 à 17,2)	93,4 (58,3)	141,0 (7,9)
Fumarate de formotérol dihydraté ⁵	13,2 (6,2)	12,9 (12 à 13,9)	77,4 (32,5)	117,6 (55,7)

¹ Données présentées sous forme de moyenne arithmétique (É-T).

² Données présentées sous forme de moyenne arithmétique (intervalle de confiance à 95 %).

³ Analyse pharmacocinétique de la population ayant reçu le glycopyrronium et le fumarate de formotérol dihydraté, seuls ou en association chez des sujets atteints de MPOC.

⁴ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation le jour 1.

⁵ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation 2 fois par jour la semaine 12.

Absorption

Glycopyrronium : Après l'administration par inhalation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des sujets atteints de MPOC, la C_{max} est atteinte après 5 minutes. L'état d'équilibre est atteint en 2 ou 3 jours d'administration répétée de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et le degré d'exposition est environ 2,3 fois plus élevé qu'après la première dose.

Fumarate de formotérol : Après l'administration par inhalation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des sujets atteints de MPOC, la C_{max} est atteinte après 20 à 60 minutes. L'état d'équilibre est atteint en 2 ou 3 jours d'administration répétée de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et le degré d'exposition est environ 1,5 fois plus élevé qu'après la première dose.

Distribution

Glycopyrronium : Une analyse pharmacocinétique de population a montré que le V_c/F (volume du compartiment central) et le V_2/F (volume du compartiment périphérique) estimatifs étaient respectivement de 710 L et de 1900 L.

Fumarate de formotérol : Une analyse pharmacocinétique de population a montré que le Vc/F (volume du compartiment central) et le V2/F (volume du compartiment périphérique) estimatifs étaient respectivement de 970 L et de 480 L. À des concentrations allant de 10 à 500 nmol/L, la liaison du fumarate de formotérol aux protéines plasmatiques variait entre 46 % et 58 %.

Métabolisme

Glycopyrronium : Selon l'information publiée dans la littérature, le métabolisme joue un rôle mineur dans l'élimination globale du glycopyrronium.

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

Élimination

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

Fumarate de formotérol : La majeure partie de la dose de fumarate de formotérol est éliminée par métabolisme. Après l'inhalation, de 6 à 10 % de la dose de fumarate de formotérol est excrétée inchangée dans l'urine. Après une perfusion i.v. de fumarate de formotérol, environ 19 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de fumarate de formotérol intact en 24 à 48 heures. Moins de 10 % de la dose nominale administrée par inhalation a été retrouvée intacte sans la prise concomitante de charbon. Une fraction considérable de la dose peut être excrétée dans l'urine sous forme de métabolite(s) du fumarate de formotérol (p. ex. Met1) ou de conjugués de ces métabolites. La demi-vie d'élimination terminale dérivée de l'analyse pharmacocinétique de population est d'environ 13 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre les patients atteints de MPOC de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans quant aux caractéristiques pharmacocinétiques du glycopyrronium et du fumarate de formotérol.
- **Sexe** : Une analyse pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose du glycopyrronium ou du fumarate de formotérol en fonction du sexe.
- **Race** : Une analyse pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose du glycopyrronium ou du fumarate de formotérol en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude de la pharmacocinétique de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, comme le fumarate de formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, on peut prévoir une augmentation de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude de la pharmacocinétique de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale; toutefois, comme le glycopyrronium est

principalement éliminé par métabolisme rénal, sa demi-vie d'élimination moyenne lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse chez des patients urémiques ayant subi une transplantation rénale a été significativement plus longue (46,8 minutes) que celle de patients en bonne santé (18,6 minutes). L'ASC moyenne (10,6 h·mcg/mL), la clairance plasmatique moyenne (0,43 L/h/kg) et l'excrétion urinaire en 3 heures (0,7 %) du glycopyrronium étaient également significativement différentes de celles des témoins (3,73 h·mcg/mL; 1,14 L/h/kg et 50 %, respectivement).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être conservé à l'intérieur de la pochette d'aluminium scellée jusqu'au début de la période d'administration et utilisé dans les 3 mois suivant l'ouverture de la pochette d'aluminium.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La cartouche ne doit pas être brisée, perforée, ni brûlée, même lorsqu'elle semble vide. Ne pas utiliser ni entreposer près d'une source de chaleur ou d'une flamme nue. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.

Le dispositif d'actionnement doit être nettoyé chaque semaine pour les 3 premières semaines.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

bromure de glycopyrronium

fumarate de formotérol dihydraté

Nom chimique :

bromure de 3-hydroxy-1,1-diméthylpyrrolidinium α -cyclopentylmandélate

N-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[[[(1*RS*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide, *E*-butènedioate (2:1 sel) dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire :

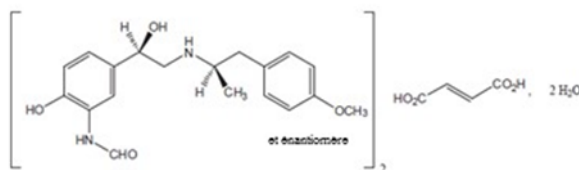
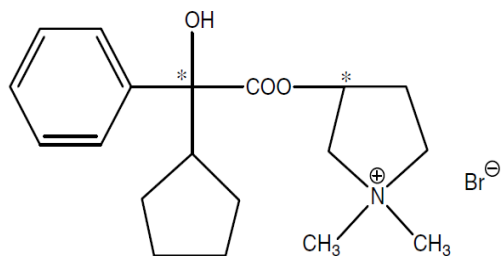
$C_{19}H_{28}BrNO_3$

398,33

$C_{42}H_{52}N_4O_{12} \cdot 2H_2O$

841

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche ou quasi blanche. Point de fusion : entre 193 et 198 °C; l'écart entre le début et la fin de la fusion ne dépasse pas 2 °C.

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

Poudre blanche ou quasi blanche ou jaunâtre. Point de fusion : entre 138 et 140 °C

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

MPOC

Tableau 5 Résumé du plan des études et des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques déterminants sur la MPOC

N° d'étude	Plan de l'étude	Traitement et posologie ¹	Sujets de l'étude ² Âge moyen (plage) Sexe, %	Principal critère d'évaluation de l'efficacité
PT003006	24 semaines, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo et agent actif (en mode ouvert), visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Glycopyrronium/ fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des sujets atteints de MPOC modérée à très grave	Glycopyrronium/ fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (GFF, 16,6/11,6 mcg en A-D) 2 fois par jour GP, A-D, 16,6 mcg 2 fois par jour FF, A-D, 11,6 mcg 2 fois par jour Tiotropium, 18 mcg 1 fois par jour Placebo 2 fois par jour	GFF, A-D : 526 GP, A-D : 449 FF, A-D : 451 Tiotropium : 451 Placebo : 219 63 ans (40 à 80) Hommes : 56,4 % Femmes : 43,6 %	VEMS minimal avant l'administration du matin à la semaine 24

PT003007	24 semaines, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation chez des sujets atteints de MPOC modérée à très grave	Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (GFF, 16,6/11,6 mcg en A-D) 2 fois par jour GP, A-D, 16,6 mcg 2 fois par jour FF, A-D, 11,6 mcg 2 fois par jour Placebo 2 fois par jour	GFF, A-D : 510 GP, A-D : 439 FF, A-D : 437 Placebo : 223 63 ans (40 à 80) Hommes : 55,1 % Femmes : 44,9 %	VEMS minimal avant l'administration du matin à la semaine 24
----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

Abréviations : VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; FF = fumarate de formotérol dihydraté; GP = glycopyrronium; A-D = aérosol-doseur

- ¹ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, de 5,8 mcg de FF en A-D, de 8,3 mcg de GP en A-D et d'un placebo en A-D 2 fois par jour et en une inhalation de 18 mcg de tiotropium 1 fois par jour.
- ² Sujets qui ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement et qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude.

Plan de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ont été évaluées dans le cadre d'un programme de développement clinique qui comprenait deux études de 24 semaines à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlées par placebo sur la fonction pulmonaire (PT003006 et PT003007), ainsi qu'une étude de prolongation de 28 semaines (PT003008) visant à évaluer l'innocuité sur une période de un an. L'étude PT003006 comprenait également un groupe témoin recevant un produit actif en mode ouvert.

Dans les deux études, PT003006 et PT003007, le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS minimal avant l'administration le matin entre le début de l'étude et la semaine 24 comparativement à un placebo, au glycopyrronium à 16,6 mcg 2 fois par jour et au fumarate de formotérol dihydraté à 11,6 mcg 2 fois par jour afin de mettre en évidence la contribution à la bronchodilatation du glycopyrronium et du fumarate de formotérol contenus dans Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation du VEMS minimal avant l'administration du matin entre le début de l'étude et la semaine 24, la variation maximale du VEMS dans les 2 heures suivant l'administration entre le début de l'étude et la semaine 24, la variation du score total au questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) entre le début de l'étude et la semaine 24, la variation de l'utilisation quotidienne moyenne de médicaments de secours entre le début de l'étude et la semaine 24 et le délai d'action le 1^{er} jour.

Données démographiques et caractéristiques initiales

Les 3699 participants inclus dans les études PT003006 et PT003007 étaient âgés d'au moins 40 ans et de moins de 80 ans, avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC stable modérée à très grave (rapport VEMS/CVF < 0,70 et VEMS < 80 % de la valeur normale prédite après l'administration de salbutamol) et avaient des antécédents tabagiques d'au moins 10 paquets-années. Les anticholinergiques à courte et à longue durée d'action, les associations à doses fixes de CSI/BALA, les associations à doses fixes de BACA et d'anticholinergiques à courte durée d'action, les BALA, les BACA, la théophylline et les corticostéroïdes n'étaient pas autorisés. Ont été exclus les patients qui avaient reçu un diagnostic d'asthme, de trouble respiratoire concomitant, entre autres de cancer du poumon et de déficit en alpha 1-antitrypsine, ou de trouble rénal, hépatique, endocrinien, cardiaque sous-jacent ou de toute autre maladie qui aurait pu augmenter le risque du sujet.

Les caractéristiques démographiques étaient semblables dans les deux études (PT003006 et PT003007). La majorité des 3699 patients inscrits aux essais déterminants de 24 semaines étaient des hommes (56 %), de race blanche (91 %), dont l'âge moyen était de 63 ans et qui avaient des antécédents tabagiques moyens de 51 paquets-année (fumeurs actuels dans 54 % des cas). Au départ, le VEMS moyen après la bronchodilatation était de 1,52 L (GOLD I [0,1 %], GOLD II [53,1 %], GOLD III [41,7 %], GOLD IV [5,2 %]), le VEMS prédit moyen en pourcentage après l'inhalation du bronchodilatateur était de 51 % (fourchette : 19 % à 82 %) et la réversibilité moyenne en pourcentage était de 20 % (fourchette : -32 % à 135 %).

Résultats des études

Fonction respiratoire

Dans les études PT003006 et PT003007, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a procuré des améliorations statistiquement significatives du VEMS minimal comparativement au placebo à 24 semaines (150 mL et 103 mL, respectivement; $p < 0,0001$ dans les deux cas) et sur 24 semaines (158 mL et 129 mL, respectivement; $p < 0,0001$ dans les deux cas). Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a également procuré des améliorations statistiquement significatives du VEMS minimal comparativement à ses composants individuels à 24 semaines et sur 24 semaines dans les deux études ([Tableau 5](#), [Figure 3](#) et [Figure 4](#)). L'effet de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation s'est révélé systématiquement d'une plus grande ampleur que celui du placebo, du glycopyrronium et du fumarate de formotérol jusqu'à la semaine 24 dans les deux études. Les améliorations par rapport au placebo ont été constatées dès la première visite d'évaluation (semaine 2).

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a procuré des améliorations statistiquement significatives du VEMS maximal 2 heures après l'administration à 24 semaines par rapport au placebo de 291 mL (IC à 95 % [252; 331]) et de 267 mL (IC à 95 % [226; 308]) dans les études PT003006 et PT003007, respectivement ($p < 0,0001$ dans les deux cas).

Tableau 6 Critères d'évaluation principal et secondaire de l'efficacité du traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans les études PT003006 et PT003007

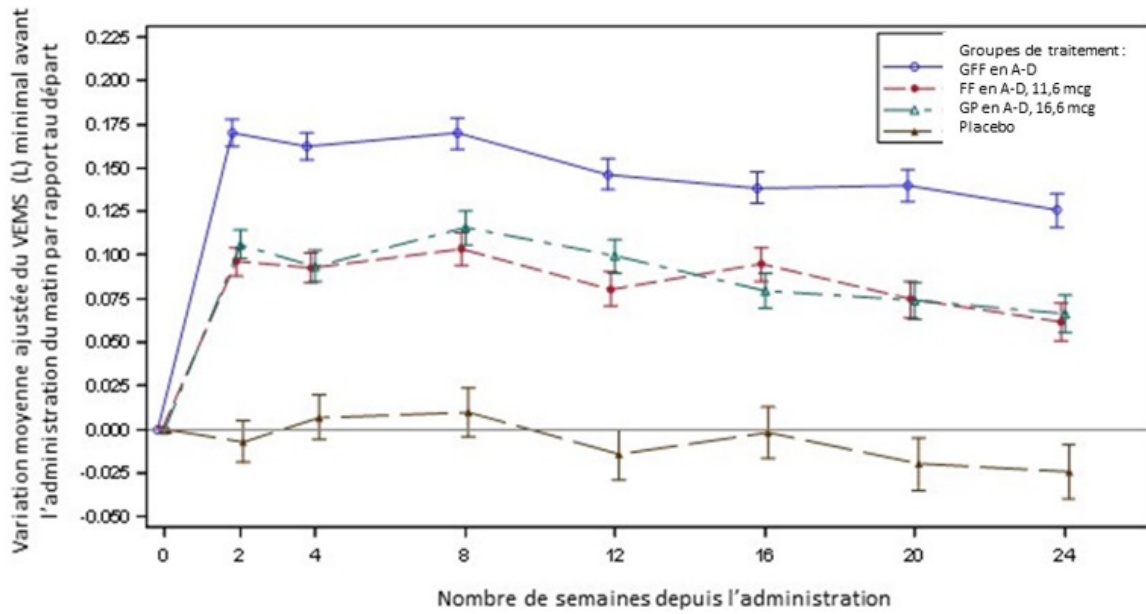
	PT003006	PT003007
Critère d'évaluation principal : VEMS minimal à 24 semaines¹		
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs placebo	N = 429 vs 344 150 mL IC à 95 % (114 à 186) p < 0,0001	N = 433 vs 367 103 mL IC à 95 % (67 à 140) p < 0,0001
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs glycopyrronium	N = 429 vs 344 59 mL IC à 95 % (31 à 88) p < 0,0001	N = 433 vs 367 54 mL IC à 95 % (25 à 83) p = 0,0003
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs fumarate de formotérol dihydraté	N = 429 vs 367 64 mL IC à 95 % (36 à 92) p < 0,0001	N = 433 vs 350 56 mL IC à 95 % (27 à 85) p = 0,0002
Critère d'évaluation secondaire : VEMS minimal sur 24 semaines²		
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs placebo	N = 519 vs 208 158 mL IC à 95 % (132 à 183) p < 0,0001	N = 503 vs 216 129 mL IC à 95 % (103 à 155) p < 0,0001
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs glycopyrronium	N = 519 vs 440 60 mL IC à 95 % (39 à 80) p < 0,0001	N = 503 vs 434 55 mL IC à 95 % (34 à 76) p < 0,0001
Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation vs fumarate de formotérol dihydraté	N = 519 vs 439 64 mL IC à 95 % (44 à 84) p < 0,0001	N = 503 vs 434 57 mL IC à 95 % (36 à 78) p < 0,0001

Abréviations : IC = intervalle de confiance; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

¹ Sujets pour qui il y avait des données sur le VEMS minimal au départ et à la semaine 24.

² Sujets pour qui il y avait des données sur le VEMS minimal au départ et à au moins une visite d'évaluation après le début de l'étude.

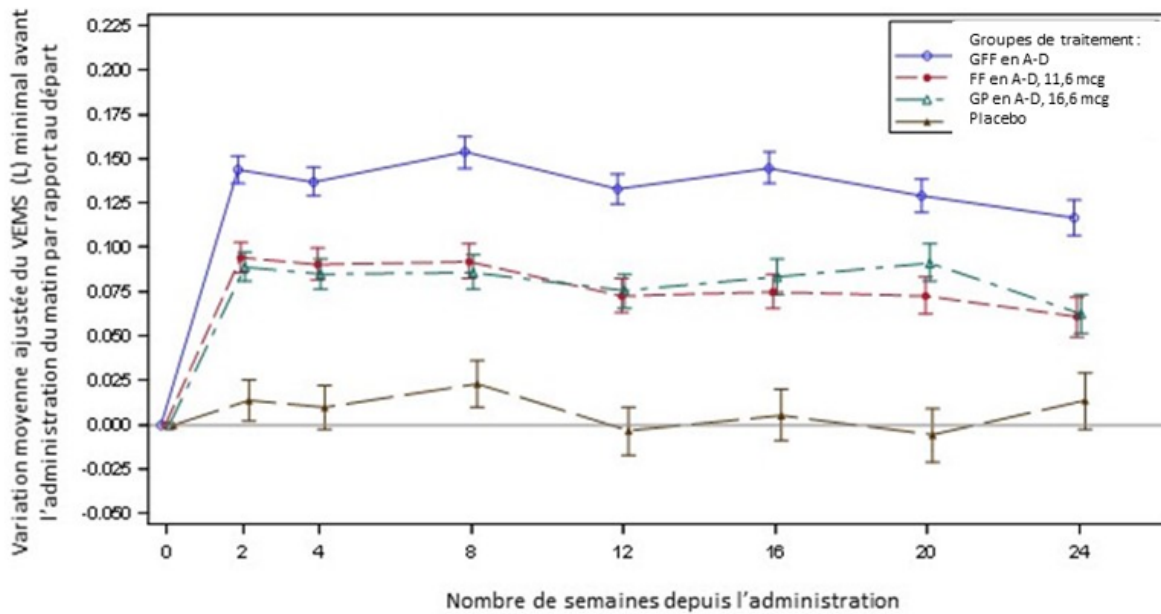
Figure 3 Variation moyenne ajustée du VEMS (L) minimal avant l'administration du matin par rapport au départ en fonction du temps : étude PT003006



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

¹ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, de 5,8 mcg de FF en A-D, de 8,3 mcg de GP en A-D et d'un placebo en A-D 2 fois par jour.

Figure 4 Variation moyenne ajustée du VEMS (L) minimal avant l'administration du matin par rapport au départ en fonction du temps : étude PT003007

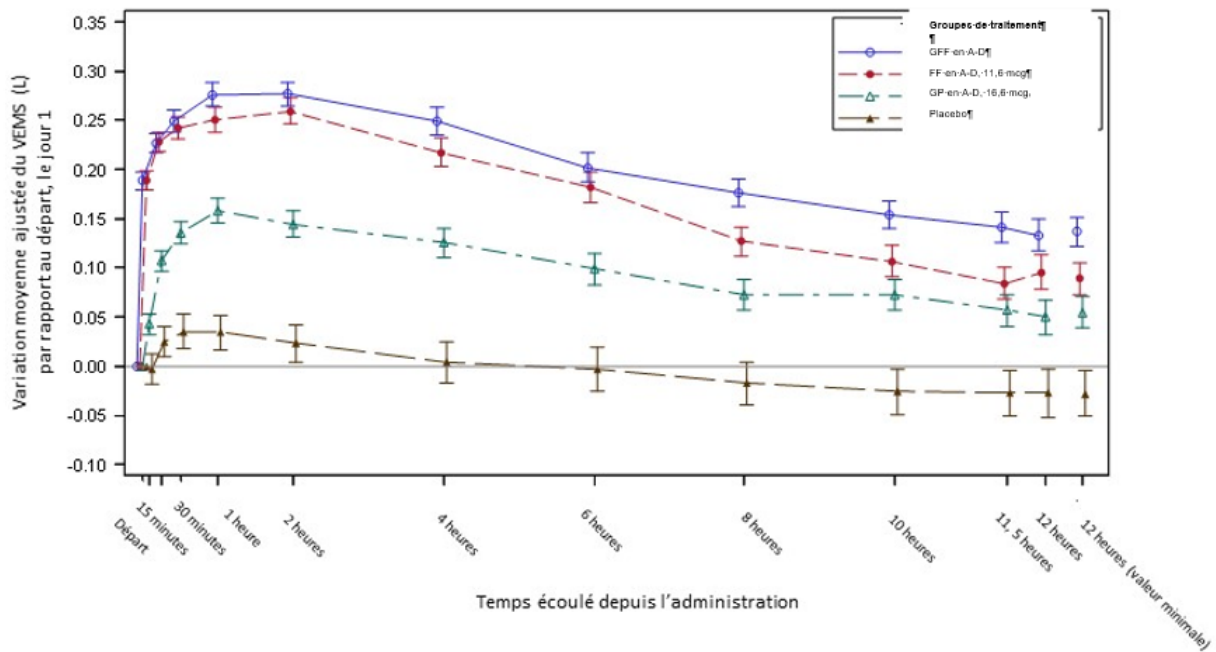


Abréviations : GFF = glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; FF = fumarate de formotérol dihydraté; GP = glycopyrronium; A-D = aérosol-doseur

¹ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, de 5,8 mcg de FF en A-D, de 8,3 mcg de GP en A-D et d'un placebo en A-D 2 fois par jour.

Une sous-étude de spirométrie en série de 12 heures visant à évaluer la bronchodilatation en fonction du temps sur 12 heures après l'inhalation a été réalisée dans les deux études (PT003006, n = 564; PT003007, n = 585). Des augmentations statistiquement significatives des variations moyennes ajustées du VEMS par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation par rapport au placebo à tous les points d'évaluation, allant de 5 minutes jusqu'à 12 heures après l'inhalation le jour 1 et de 0,5 à 12 heures après l'inhalation à la semaine 12 (voir la [Figure 5](#) et la [Figure 6](#)). Des résultats semblables ont été constatés dans les deux études.

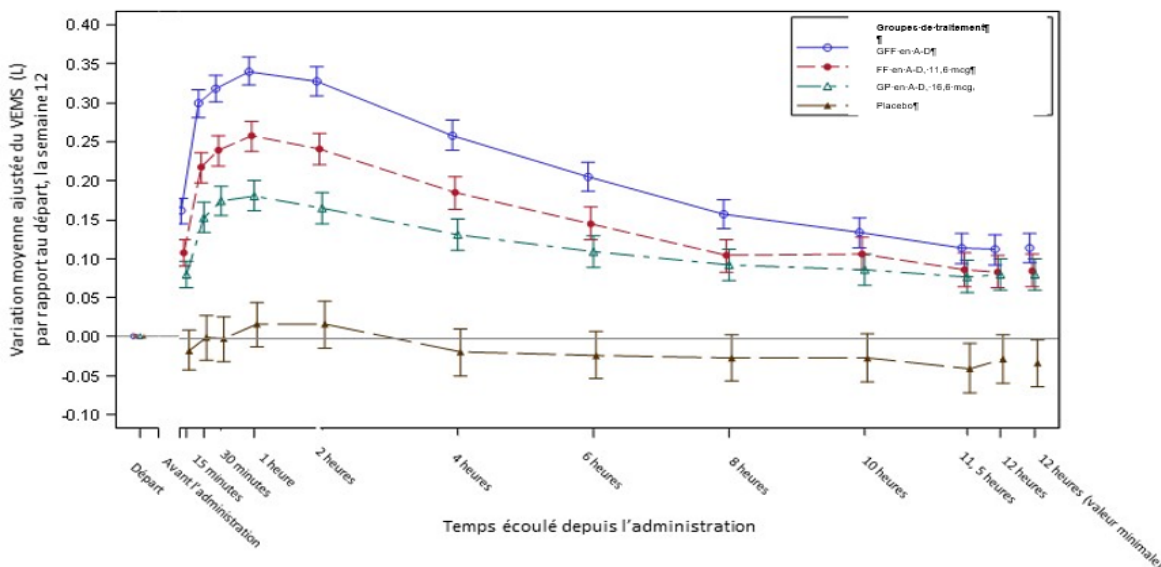
Figure 5 Variation moyenne ajustée du VEMS (L) par rapport au départ durant les 12 heures suivant l'inhalation le 1^{er} jour : étude PT003006 (population de la sous-étude de spirométrie)



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

¹ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, de 5,8 mcg de FF en A-D, de 8,3 mcg de GP en A-D et d'un placebo en A-D 2 fois par jour.

Figure 6 Variation moyenne ajustée du VEMS (L) par rapport au départ durant les 12 heures suivant l'inhalation à la semaine 12 : PT003006 (population de la sous-étude de spirométrie)



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

¹ Administré en deux inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, de 5,8 mcg de FF en A-D, de 8,3 mcg de GP en A-D et d'un placebo en A-D 2 fois par jour.

Maîtrise des symptômes et qualité de vie

Des améliorations statistiquement significatives ont été observées dans la variation de l'utilisation quotidienne moyenne du médicament de secours (salbutamol) par rapport au départ sous Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation comparativement au placebo après 24 semaines : -1,08 bouffée (IC à 95 % [-1,43; -0,74]) et -1,04 bouffée (IC à 95 % [-1,37; -0,72]) par jour dans les études PT003006 et PT003007, respectivement.

Après 24 semaines de traitement, Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a procuré des améliorations de l'état de santé spécifique de la maladie (évalué par le score SGRQ total) comparativement au placebo de -2,52 unités (IC à 95 % [-4,64; -0,39]) et de -1,72 unité (IC à 95 % [-3,80; 0,37]) dans les études PT003006 et PT003007, respectivement.

Dans l'étude PT003006, le pourcentage de patients qui ont connu une amélioration d'importance clinique du score SGRQ total (défini comme une baisse d'au moins 4 unités) par rapport au départ était plus élevé dans le groupe utilisant Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation que dans le groupe recevant le placebo (37 % comparativement à 28 %). Dans l'étude PT003007, une tendance semblable a été observée (39 % comparativement à 33 %).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les données non cliniques ne révèlent aucune observation d'importance clinique concernant l'utilisation chez les humains du glycopyrronium et du fumarate de formotérol à l'issue des études classiques de l'innocuité pharmacologique, de la toxicité de doses répétées, de la génotoxicité et de la carcinogénicité ainsi que de la toxicité pour la reproduction et le développement.

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées de l'association du glycopyrronium et du fumarate de formotérol a été évaluée dans des études de toxicité par inhalation de 14 jours chez le rat et chez le chien et dans une étude de toxicité par inhalation de 3 mois chez le chien. Les résultats sont compatibles avec l'activité générale typiquement associée aux anticholinergiques et aux bêta₂-agonistes et sont présentés dans le [Tableau 7](#).

Tableau 7 Études sur la toxicologie de doses répétées – Association glycopyrronium/fumarate de formotérol

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses de glycopyrronium/fumarate de formotérol (mcg/kg/jour)	Principales observations
Doses répétées 14 jours	Rat CD	Inhalation	Excipient : air 74/15 234/44 381/71	Une diminution du gain pondéral aux plus fortes expositions le jour 7, mais non le jour 14, une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de cholestérol, une diminution de la glycémie et du taux de triglycérides ainsi qu'une augmentation du nombre de réticulocytes ont été relevées. Ces paramètres se situaient généralement dans les limites normales, sont revenus aux valeurs initiales au cours de la période de rétablissement de 14 jours et ne présentaient aucune corrélation avec des anomalies histopathologiques ou d'autres paramètres. DSENO = 381/71 mcg/kg/jour
Doses répétées 14 jours	Chien Beagle	Inhalation	Excipient : air 17/3 52/9 75/13	Des cas d'érythème cutané et des périodes intermittentes de tachycardie sinusale ont été relevés. Des anomalies histopathologiques ont été constatées dans le cœur (fibrose du pilier) et dans le foie (gonflement cytoplasmique). Des variations transitoires et sans importance

				sur le plan biologique de divers paramètres hématologiques et biologiques qui sont revenus aux valeurs initiales durant la période de rétablissement ont également été relevées. DSENO = 17/3 mcg/kg/jour
Doses répétées 3 mois	Chien Beagle	Inhalation	Excipient : air 18/5 43/11 61/14 87/0 0/4 0/10 0/14	Des augmentations de la fréquence cardiaque et du poids du foie ont été observées chez les femelles traitées par le formotérol (en monothérapie ou en association). Des anomalies histopathologiques dans le foie (gonflement cytoplasmique) ont été constatées. Des variations transitoires et sans importance sur le plan biologique de divers paramètres hématologiques et biologiques ont également été relevées. DSENO = dose intermédiaire de 43/11 mcg/kg/jour

Abréviation : DSENO = dose sans effet nocif observé

Étant donné que le glycopyrronium et le fumarate de formotérol se sont révélés non génotoxiques et non cancérigènes individuellement et que le profil de toxicité de chacune des deux substances sur la reproduction et le développement a été suffisamment caractérisé, aucune étude n'a été effectuée sur la génotoxicité, la carcinogénicité ou la toxicité pour la reproduction de l'association.

Cancérogénicité

Glycopyrronium : L'administration prolongée de glycopyrronium ne s'est pas révélée cancérigène chez le rat à toutes les doses testées. Aucun changement de nature proliférative (c.-à-d. hyperplasique, pré-néoplasique ou néoplasique) n'a été observé.

Fumarate de formotérol : Le pouvoir carcinogène du fumarate de formotérol a été étudié chez la souris après administration orale et chez le rat après inhalation. Les seules observations liées au traitement étaient une fréquence accrue de léiomyomes utérins chez la souris et un léiomyome mésovarié chez la rate. Ces observations correspondent à des effets prévisibles des bêta-agonistes chez les rongeurs.

Génotoxicité

Glycopyrronium : Le glycopyrronium s'est révélé non mutagène dans l'essai de mutation bactérienne inverse, dans le test du micronoyau de cellules de mammifères *in vitro* dans les cellules TK6 ou dans le test du micronoyau chez le rat *in vivo*.

Fumarate de formotérol : Le pouvoir mutagène du fumarate de formotérol a été étudié par le biais du test d'Ames, de l'analyse +/- de la TK dans les cellules de lymphomes de type L5178 chez la souris, du test d'anomalies chromosomiques *in vitro* dans des cultures de lymphocytes humains et du test du micronoyau chez le rat. Dans l'ensemble, on a conclu que le fumarate de formotérol n'est pas mutagène *in vitro* et qu'il n'est pas mutagène *in vivo* non plus.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Glycopyrronium : Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun effet tératogène du glycopyrronium; toutefois, une diminution du taux de conception dépendant de la dose a été observée. D'autres études menées chez le chien portent à croire que cet effet pourrait être dû à une diminution des sécrétions séminales, un phénomène évident à des doses élevées de glycopyrronium.

Fumarate de formotérol : Les études des effets du fumarate de formotérol sur la reproduction animale ont révélé une certaine diminution de la fertilité chez le rat mâle à des taux d'exposition générale élevés et des pertes d'implantation, ainsi qu'une baisse de la survie postnatale et du poids à la naissance à des taux d'exposition considérablement plus élevés que ceux atteints durant l'utilisation clinique. Toutefois, les résultats de ces expériences chez les animaux ne sont pas très pertinents pour les humains. Une légère augmentation de la fréquence des léiomyomes utérins a été observée chez des rates et des souris traitées par le fumarate de formotérol, un effet considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une longue durée d'exposition à des doses élevées d'un agoniste bêta₂-adrénergique. Le fumarate de formotérol est sécrété dans le lait des rates.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'OXEZE® TURBUHALER® en poudre sèche pour inhalation orale, 6 mcg/dose et 12 mcg/dose, numéro de contrôle 185400, AstraZeneca Canada Inc. (1^{er} juin 2016).
2. Monographie de SEEBRI® BREEZHALER® Gélules en poudre pour inhalation, 50 mcg, numéro de contrôle 183834, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (27 juillet 2015).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

DÉCÈS LIÉ À L'ASTHME

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit seulement être utilisé pour le traitement de la MPOC.

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'asthme.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peuvent augmenter le risque de décès associé à l'asthme. Dans une vaste étude sur l'asthme, plus de patients ayant utilisé un autre BALA (salmétérol) sont décédés des suites de l'asthme que ceux qui n'avaient pas pris ce BALA. Cette observation peut également s'appliquer à Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation.

Pourquoi utilise-t-on Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation?

- Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est utilisé chez les adultes pour le traitement à long terme d'une maladie pulmonaire appelée «maladie pulmonaire obstructive chronique» (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Si vous êtes fumeur, il est important que vous cessiez de fumer. L'abandon du tabac aidera à réduire les symptômes de MPOC et pourrait prolonger votre espérance de vie.

Comment Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation agit-il?

Il contient 2 ingrédients médicinaux :

- le glycopyrronium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et
- le fumarate de formotérol dihydraté, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Ces deux ingrédients appartiennent à une classe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Les bronchodilatateurs aident à ouvrir les voies respiratoires en provoquant le relâchement des muscles qui les entourent. Ainsi, une plus grande quantité d'air peut entrer dans les poumons et en sortir, ce qui facilite la respiration des patients atteints de MPOC et aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

Ce médicament ne guérit pas la MPOC, mais aide plutôt à la maîtriser. Par conséquent, il est important que vous preniez Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation?

Ingrédients médicinaux : glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté
Ingrédients non médicinaux : hydrofluoroalcane (HFA-134a) et des particules poreuses (constituées de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et de chlorure de calcium)

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Suspension pressurisée pour inhalation dans un inhalateur à dose mesurée (pour inhalation orale) : 8,3 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 5,8 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement (également appelé bouffée).

N'utilisez pas Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Si vous avez des problèmes cardiaques, tels que :
 - maladie cardiaque;
 - battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou tout problème lié aux battements cardiaques;
 - un état appelé «allongement de l'intervalle QT».
- Si vous êtes atteint d'hypertension artérielle.
- Si vous avez déjà eu des convulsions.
- Si vous avez des troubles thyroïdiens.
- Si vous avez des problèmes aux yeux, tels qu'une pression accrue dans l'œil, un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres changements de la vision.
- Si vous avez des problèmes de prostate ou de vessie, ou avez des difficultés à uriner.
- Si vous avez des problèmes de reins ou de foie.
- Si vous êtes atteint de diabète.
- Si vous présentez de faibles taux de potassium dans le sang.
- Si vous prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Consultez votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Votre professionnel de la santé évaluera le bienfait de la prise de ce médicament par rapport au risque pour votre enfant à naître.
- Si vous allaitez. On ignore si Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Aggravation des symptômes de MPOC

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vos symptômes de MPOC ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent pendant le traitement par Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Avisez également votre professionnel de la santé si vous devez utiliser votre inhalateur de secours plus souvent. Ces signes peuvent indiquer que votre MPOC s'aggrave ou que votre dose de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être modifiée.

Bronchospasme paradoxal

Si vous ressentez une sensation d'oppression à la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après l'administration de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, vous pourriez avoir un trouble grave appelé «bronchospasme paradoxal» (une obstruction inattendue des voies respiratoires). Arrêtez de prendre Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation et obtenez des soins médicaux sans tarder.

Problèmes aux yeux

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation peut provoquer des problèmes aux yeux :

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

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation :

- D'autres médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires.
- Les corticostéroïdes oraux, comme la prednisonne, utilisés pour inhiber le système immunitaire et traiter l'inflammation.
- Certains types de diurétiques ou «pilules qui favorisent l'élimination de l'eau», utilisés pour traiter la tension artérielle élevée et les problèmes cardiaques, qui diminuent la quantité de potassium dans le sang.
- Les bêta-bloquants, comme l'aténolol ou le propranolol, utilisés pour traiter la tension artérielle élevée ou d'autres problèmes cardiaques.
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et les antidépresseurs tricycliques.
- Les gouttes pour les yeux, comme le timolol, utilisées pour traiter le glaucome.

Comment Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation s'administre-t-il?

- Prenez toujours Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.
- Ne prenez pas Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation plus de deux fois par jour.
- Veuillez lire le «Mode d'emploi» qui se trouve à la fin de ces Renseignements destinés aux patients pour des instructions sur la façon d'utiliser Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Si vous avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Vous pouvez utiliser Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation à tout moment, avant ou après avoir mangé ou bu.

Dose habituelle pour adultes

Prenez deux inhalations (bouffées) deux fois par jour, le matin et le soir.

Surdose

Si vous prenez une trop grande quantité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, vous pourriez être incapable d'uriner, présenter une vision trouble ou avoir une sécheresse buccale, des nausées et un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une dose, inhalez la dose dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas une dose additionnelle pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation?

Lorsque vous prenez ou recevez Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Tremblements
- Nausées
- Crampes/spasmes musculaires
- Anxiété/agitation
- Nervosité
- Incapacité de se détendre
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Fatigue
- Étourdissements
- Toux
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Infection des voies urinaires : Besoin fréquent d'uriner, douleur en urinant, sang dans l'urine		✓	
PEU FRÉQUENT			
Douleur thoracique		✓	
Palpitations cardiaques : Battements cardiaques anormalement rapides ou irréguliers		✓	
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Rétention urinaire : Difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner, faible jet urinaire ou urine goutte à goutte		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Glaucome : Augmentation nouvelle ou aggravation de la pression dans les yeux, douleur ou malaise aux yeux, vision trouble, apparition de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			✓
Taux élevé de sucre dans le sang : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim		✓	
Faible taux de potassium dans le sang : Faiblesse musculaire, soubresauts et/ou battements cardiaques irréguliers		✓	
Bronchospasme paradoxal : Sensation d'oppression à la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement survenant immédiatement après l'inhalation du médicament			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C.

Conservez l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation à l'intérieur de la pochette scellée jusqu'au début de la période d'administration. Utilisez l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation dans les 3 mois suivant l'ouverture de la pochette.

N'utilisez pas Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette de l'inhalateur, la boîte et la pochette de l'inhalateur. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

N'utilisez pas Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

La cartouche ne doit pas être brisée, perforée, ni brûlée, même lorsqu'elle semble vide. N'utilisez pas l'inhalateur et ne l'entrez pas près d'une source de chaleur ou d'une flamme nue. Ne l'exposez pas à des températures supérieures à 50 °C.

Jetez l'inhalateur après la dernière dose. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca.

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

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2018 – 2022

Dernière révision : 11 février 2022



Mode d'emploi

Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Lisez ce mode d'emploi avant de commencer à prendre Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation de même que chaque fois que vous ouvrez un nouvel emballage, car de nouveaux renseignements pourraient y figurer. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Renseignements importants

- **Pour inhalation orale seulement.**
- Utilisez Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation en suivant exactement les directives du médecin.
- Pour toute question au sujet de l'utilisation de votre inhalateur, communiquez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Parties de l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation (voir la figure 1)

- Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation se présente sous la forme d'une cartouche qui s'insère dans un dispositif d'actionnement muni d'un indicateur de doses.
 - **N'utilisez pas** le dispositif d'actionnement de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avec la cartouche de médicament d'un autre inhalateur.
 - **N'utilisez pas** la cartouche de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avec le dispositif d'actionnement d'un autre inhalateur.

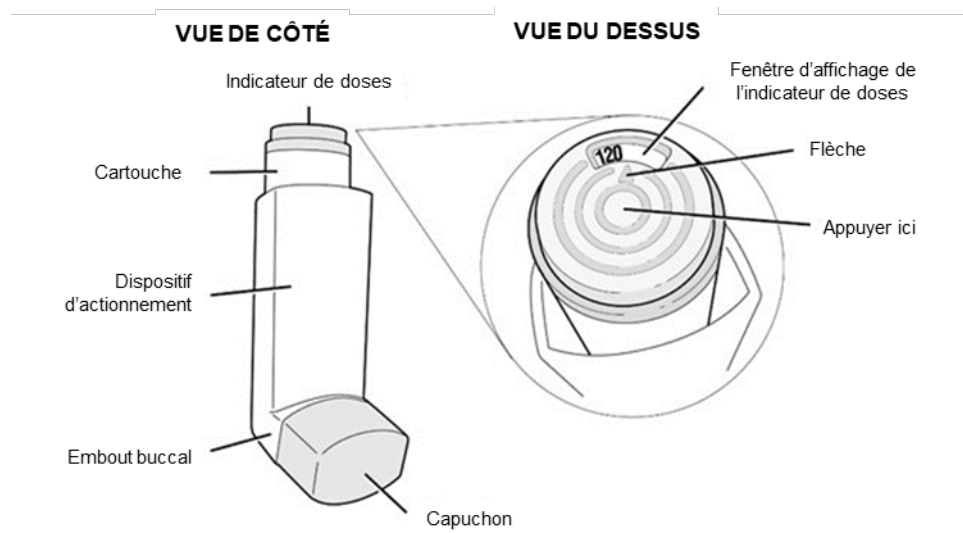


Figure 1

- Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est muni d'un indicateur de doses situé sur le dessus de la cartouche (**voir la figure 1**). La fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses indique combien d'inhalations (bouffées) qu'il reste dans l'inhalateur. Une dose de médicament est libérée chaque fois que vous appuyez au centre de l'indicateur de doses.

Avant d'utiliser Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation pour la première fois, assurez-vous que la flèche l'indicateur de doses pointe légèrement à droite du chiffre «120» dans la fenêtre d'affichage (**voir la figure 1**).

- L'indicateur pointera le chiffre 120 après 10 inhalations de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation. Cela signifie qu'il reste 120 inhalations du médicament dans la cartouche (**voir la figure 2a**).
- L'indicateur pointera entre 100 et 120 après que vous aurez pris 10 autres inhalations. Cela signifie qu'il reste 110 inhalations de médicament dans la cartouche (**voir la figure 2b**).
- L'indicateur pointera le chiffre 100 après que vous aurez pris 10 autres inhalations. Cela signifie qu'il reste 100 inhalations de médicament dans la cartouche (**voir la figure 2c**).



Figure 2a
120 inhalations

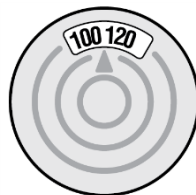


Figure 2b
110 inhalations



Figure 2c
100 inhalations

- La fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses continuera à se déplacer après chaque 10^e dose. Le chiffre dans la fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses changera toutes les 20 inhalations.

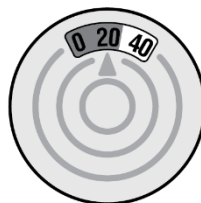


Figure 2d

- La couleur dans la fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses passera au rouge, comme le montre la zone ombrée, lorsqu'il ne restera que 20 inhalations de médicament dans l'inhalateur (**voir la figure 2d**).

Comment préparer l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation pour utilisation

- Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation doit être à la température ambiante avant d'être utilisé.

- L'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation est fourni dans un emballage en aluminium contenant un absorbeur d'humidité (dessiccateur).
 - Retirez l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation de l'emballage en aluminium.
 - Jetez l'emballage et l'absorbeur d'humidité. Le contenu de l'absorbeur d'humidité ne doit pas être consommé ni inhalé.

Comment amorcer l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Amorcez l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avant de l'utiliser pour la première fois.

- Retirez le capuchon de l'embout buccal (**voir la figure 3**). Examinez l'embout buccal avant de l'utiliser pour vous assurer qu'il n'y a pas de substances étrangères à l'intérieur.

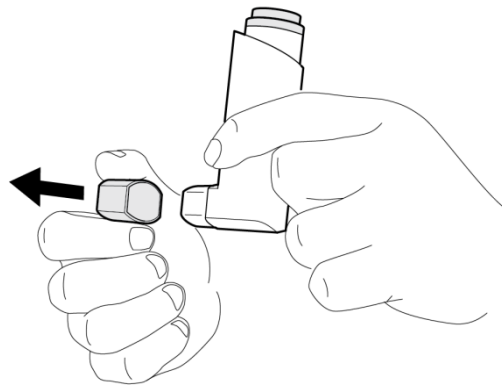


Figure 3

- Tenez l'inhalateur en position verticale de façon à ce que l'embout buccal ne soit pas dirigé vers vous et agitez bien l'inhalateur (**voir la figure 4**).

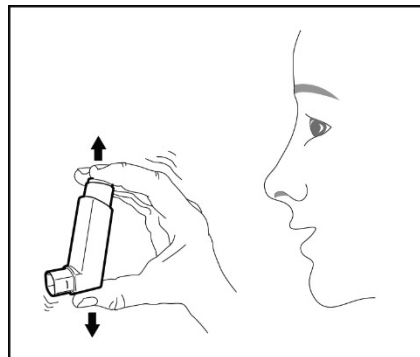


Figure 4

- Appuyez fermement sur le centre de l'indicateur de doses jusqu'à ce que la cartouche soit enfoncée dans le dispositif d'actionnement pour libérer un jet de médicament par l'embout buccal (**voir la figure 5**). Vous pourriez entendre un léger déclic quand l'indicateur de doses se déplace pendant l'utilisation.

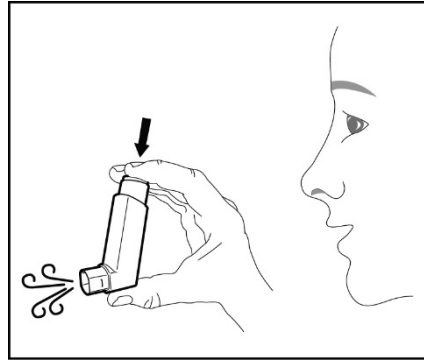


Figure 5

- **Répétez l'étape d'amorçage 3 autres fois (voir la figure 4 et la figure 5).** Agitez bien l'inhalateur avant chaque actionnement.
- Après avoir amorcé l'inhalateur 4 fois, l'indicateur de doses devrait pointer à droite du chiffre «120», et vous pouvez alors utiliser votre inhalateur.

Comment utiliser l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Étape 1 : Retirez le capuchon de l'embout buccal (voir la figure 6).

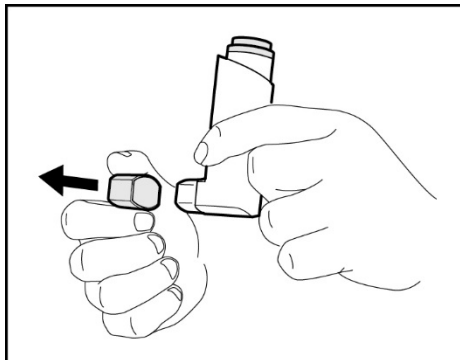


Figure 6

Étape 2 : Agitez bien l'inhalateur avant chaque utilisation (voir la figure 7).

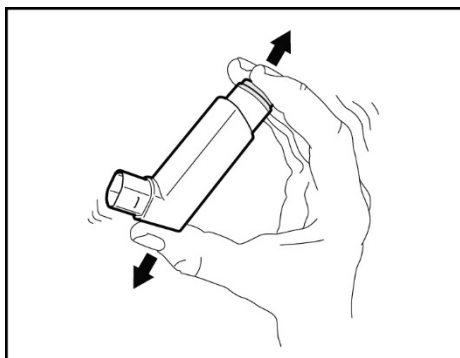


Figure 7

Étape 3 : Tenez l'inhalateur en orientant l'embout buccal vers vous et expirez par la bouche pour expulser le plus d'air possible sans que cela vous incommode (voir la figure 8).

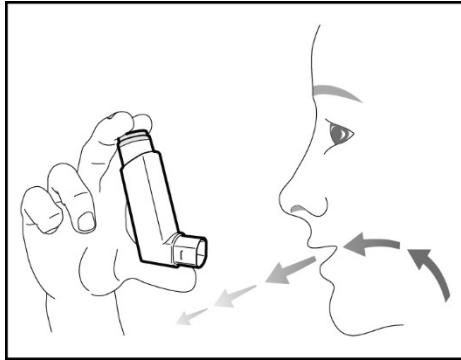


Figure 8

Étape 4 : Serrez les lèvres autour de l'embout buccal et penchez légèrement la tête vers l'arrière; placez la langue sous l'embout buccal (**voir la figure 9**).

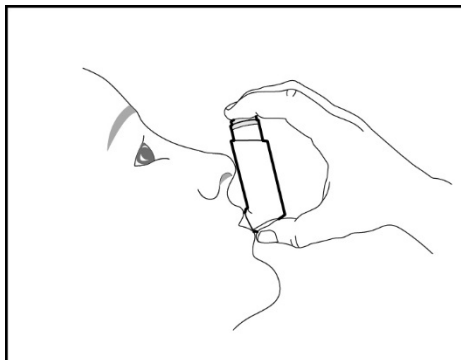


Figure 9

Étape 5 : Inspirez profondément et lentement en appuyant fermement sur le centre de l'indicateur de doses jusqu'à ce que la cartouche soit enfoncée dans le dispositif d'actionnement et qu'un jet de médicament soit libéré (**voir la figure 10**). Cessez ensuite d'appuyer sur l'indicateur de doses.

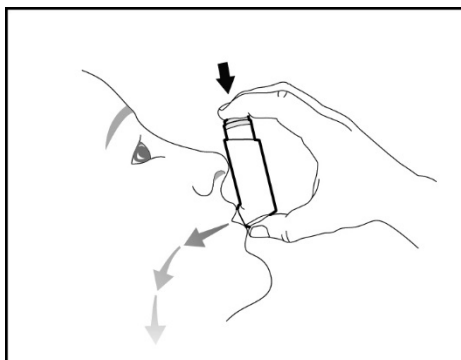


Figure 10

Étape 6 : Quand vous avez fini d'inspirer, retirez l'embout buccal de votre bouche. Retenez votre respiration autant que possible, jusqu'à 10 secondes (**voir la figure 11**).

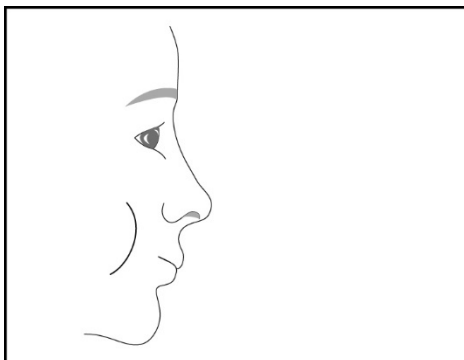


Figure 11

Étape 7 : Expirez doucement (**voir la figure 12**). Pour prendre la deuxième inhalation de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation, **répétez les étapes 2 à 7**.

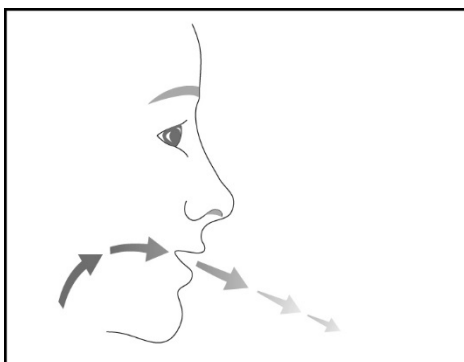


Figure 12

Étape 8 : Remettez le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après l'utilisation (**voir la figure 13**).

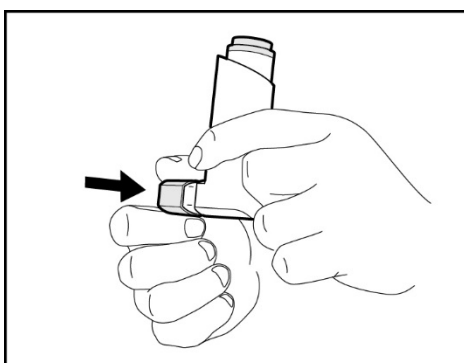


Figure 13

Comment nettoyer l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation

Nettoyez l'inhalateur 1 fois par semaine pour les 3 premières semaines. Il est très important de nettoyer l'inhalateur pour éviter l'accumulation de médicament dans l'embout buccal qui pourrait obstruer le jet (**voir la figure 14**).

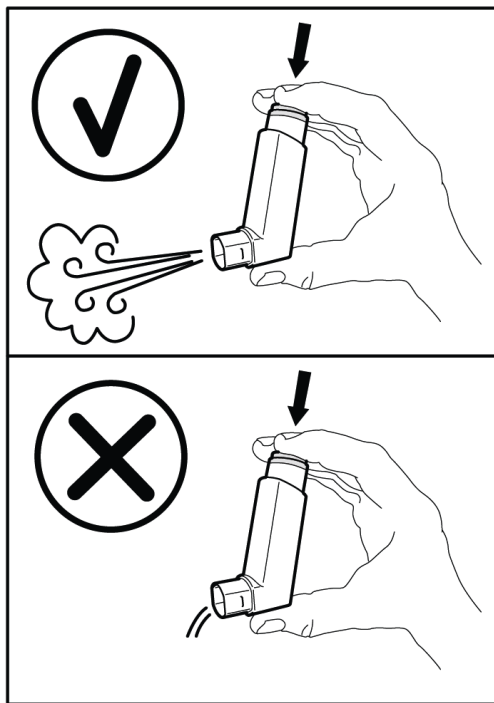


Figure 14

Étape 1 : Retirez la cartouche du dispositif d'actionnement (**voir la figure 15**). La cartouche **ne doit pas** être nettoyée ni mouillée.

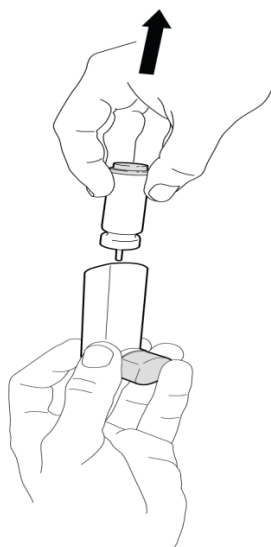


Figure 15

Étape 2 : Retirez le capuchon de l'embout buccal.

Étape 3 : Rincez le dispositif d'actionnement en faisant couler de l'eau chaude par le dessus pendant 30 secondes. Renversez ensuite le dispositif d'actionnement et rincez-le en faisant couler l'eau par l'embout buccal pendant 30 secondes (**voir la figure 16**).

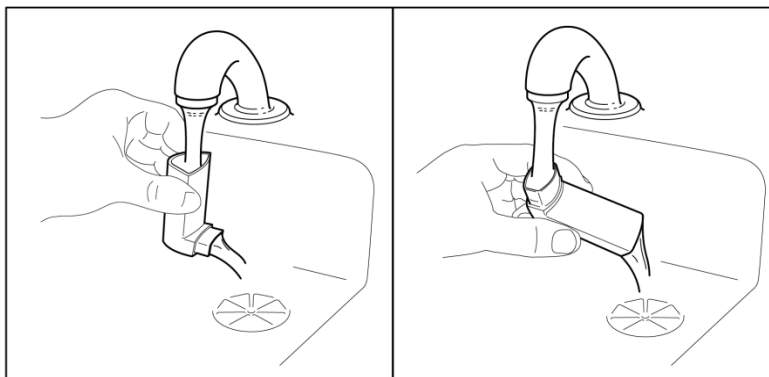


Figure 16

Étape 4 : Enlevez le plus d'eau possible en secouant le dispositif d'actionnement.

Étape 5 : Examinez le dispositif d'actionnement et l'embout buccal pour vous assurer que tout médicament accumulé a été complètement délogé. S'il reste encore du médicament accumulé, répétez les étapes 3 à 5 de la section «**Comment nettoyer l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation**».

Étape 6 : Laissez sécher le dispositif d'actionnement à l'air pendant la nuit (**voir la figure 17**). **Ne remettez pas** la cartouche dans le dispositif d'actionnement s'il est encore mouillé.

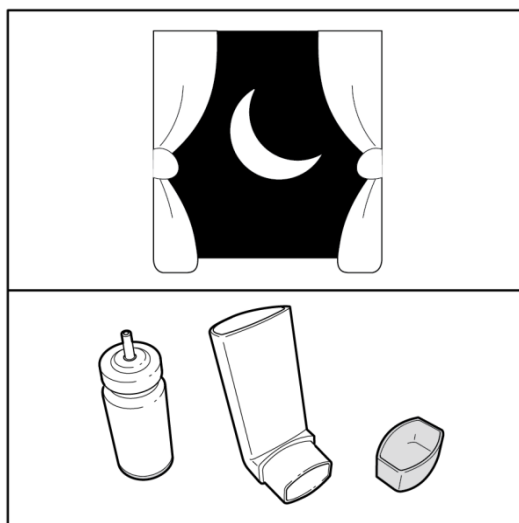


Figure 17

Étape 7 : Lorsque le dispositif d'actionnement est sec, insérez doucement la cartouche dans le dispositif d'actionnement en appuyant dessus (**voir la figure 18**). N'appuyez pas trop fermement sur la cartouche, car cela pourrait libérer du médicament.

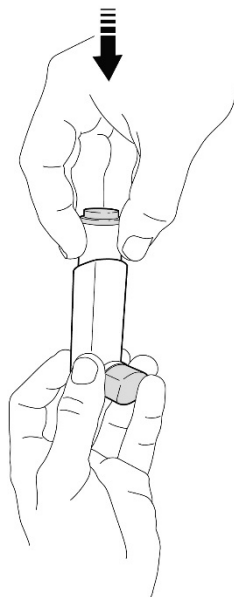


Figure 18

Étape 8 : Amorcez de nouveau l'inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation après chaque nettoyage. Pour ce faire, agitez l'inhalateur et appuyez au centre de l'indicateur de doses 2 fois pour libérer 2 inhalations dans les airs en éloignant l'inhalateur de votre visage. L'inhalateur est maintenant prêt à utiliser.

Si la dernière utilisation remonte à plus de 7 jours, ou si votre inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation a été exposé à des températures froides ou si vous l'avez échappé, vous devrez amorcer de nouveau votre inhalateur de Glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté en suspension pressurisée pour inhalation avant de l'utiliser.

Pour amorcer de nouveau l'inhalateur, agitez-le bien et appuyez au centre de l'indicateur de doses 2 fois pour libérer 2 inhalations dans les airs en éloignant l'inhalateur de votre visage. L'inhalateur est maintenant prêt à utiliser.

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2018 – 2022

Dernière révision : 11 février 2022