

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-GLYCOPYRRONIUM

Glycopyrronium en poudre pour inhalation

Capsules dures de poudre pour inhalation, 50 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure de glycopyrronium), inhalation orale

Bronchodilatateur pour inhalation (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA])

Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM fourni

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
12 décembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 278160

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<i>Aucun au moment de l'autorisation la plus récente.</i>	
---	--

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	21
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	21
14	ESSAIS CLINIQUES	22
14.1	Essais cliniques par indication	22
	Fonction pulmonaire.....	23
	Effets sur les symptômes	26
14.2	Études de biodisponibilité comparative	29
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	33
	Mode d'emploi de l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM.....	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-GLYCOPYRRONIUM (bromure de glycopyrronium) est indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

APO-GLYCOPYRRONIUM n'est pas indiqué pour le soulagement des symptômes soudains et intenses de MPOC.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : APO-GLYCOPYRRONIUM peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-GLYCOPYRRONIUM est contre-indiqué en présence :

- d'une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients qui entrent dans la composition du produit, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- d'une grave hypersensibilité aux protéines du lait.

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 portrait clinique qu'ils présentent, c'est-à-dire la bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit aérien) ou l'emphysème. L'abandon du tabac apporte des bienfaits spectaculaires sur le plan symptomatique; il a en outre été démontré que cette mesure confère un avantage sur le plan de la survie.
- Les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale peuvent utiliser APO-GLYCOPYRRONIUM à la dose recommandée. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les médicaments excrétés par voie rénale, il faut exercer une étroite surveillance du traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de néphropathie terminale.

- Comme on ne possède aucune expérience sur l'emploi des bromure de glycopyrronium chez les nourrissons et les enfants, on ne doit pas l'utiliser chez les patients faisant partie de ce groupe d'âge.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'APO-GLYCOPYRRONIUM est l'inhalation par voie orale, 1 fois/jour, du contenu d'une capsule à 50 mcg au moyen de l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM. Dans le cadre des essais cliniques, l'administration avait lieu le matin.

On ne doit jamais avaler les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

APO-GLYCOPYRRONIUM peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale nécessitant une dialyse, APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques qui peuvent lui être associés (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique

On n'a pas réalisé d'études portant spécifiquement sur des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le bromure de glycopyrronium est principalement éliminé par excrétion rénale et, par conséquent, aucune augmentation majeure de l'exposition n'est prévue chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

APO-GLYCOPYRRONIUM peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Enfants

APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit pas être utilisé chez les patients ayant moins de 18 ans.

4.4 Administration

On recommande d'administrer APO-GLYCOPYRRONIUM 1 fois par jour, à la même heure chaque jour.

Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM doivent être prises par inhalation orale seulement et en n'utilisant que l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM. Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM ne doivent pas être avalées (voir aussi [5 SURDOSAGE](#)).

Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée, qui les garde à l'abri de l'humidité; on ne doit les retirer qu'IMMÉDIATEMENT AVANT L'UTILISATION.

On doit enseigner aux patients à qui l'on prescrit APO-GLYCOPYRRONIUM à se servir correctement de l'inhalateur. Il faut demander aux patients dont la respiration ne s'améliore pas s'ils avalent le médicament au lieu de l'inhaler.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie d'inhaler une dose, il doit la prendre dès qu'il constate l'oubli. On doit dire aux patients de ne pas inhaler plus d'une dose par jour.

5 SURDOSAGE

L'administration de fortes doses de glycopyrronium peut entraîner des signes et des symptômes d'effets anticholinergiques excessifs contre lesquels un traitement symptomatique peut être indiqué. Au nombre de ces effets, mentionnons une élévation de la pression intraoculaire provoquant douleur, troubles visuels ou rougeur oculaire, une constipation opiniâtre ou des troubles mictionnels.

Chez des patients atteints de MPOC, l'administration répétée par inhalation orale de bromure de glycopyrronium à des doses totales de 100 et de 200 mcg, 1 fois par jour, pendant 28 jours a été bien tolérée.

L'intoxication aiguë par ingestion orale accidentelle de bromure de glycopyrronium est peu probable étant donné la faible biodisponibilité orale du médicament (environ 5 %).

Le pic plasmatique et l'exposition générale totale observés après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 120 mcg de glycopyrronium à des volontaires sains étaient, respectivement, 50 fois et 6 fois plus élevés que le pic plasmatique et l'exposition générale totale obtenus à l'état d'équilibre avec la dose recommandée (50 mcg par inhalation, 1 fois par jour) des bromure de glycopyrronium chez les patients atteints de MPOC. Cette dose a été bien tolérée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Capsules de poudre pour inhalation contenant 50 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure de glycopyrronium)	Carraghénane, chlorure de potassium, FD et C jaune n° 6, hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Contenu d'APO-GLYCOPYRRONIUM à 50 mcg : Capsule transparente de couleur orange au niveau du capuchon et transparente incolore au niveau du corps renfermant du glycopyrronium (bromure de glycopyrronium) sous plaquette alvéolée en aluminium.

Une capsule contient 63 mcg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 mcg de glycopyrronium. La dose libérée (dose expulsée de l'embout buccal de l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM) équivaut à 44 mcg de glycopyrronium.

La capsule contient également du lactose monohydraté et du stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule se compose des ingrédients suivants : carraghénane, chlorure de potassium, FD et C jaune n° 6 et hypromellose.

Le type de paquet suivant est disponible :

- Boîte de 30 capsules APO-GLYCOPYRRONIUM (3 plaquettes alvéolées) et un APO-GLYCOPYRRONIUM inhalateur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Non indiqué pour le traitement d'épisodes aigus

APO-GLYCOPYRRONIUM est un traitement d'entretien unquotidien à long terme, et il n'est pas indiqué en traitement d'un épisode aigu de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours).

Lorsqu'il entreprend un traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM, le patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement de symptômes respiratoires aigus.

Le professionnel de la santé qui prescrit APO-GLYCOPYRRONIUM devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée

d'action (c.-à-d. un bêta₂-agoniste à courte durée d'action) pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne d'APO-GLYCOPYRRONIUM.

Détérioration de la MPOC

On ne doit pas amorcer un traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. APO-GLYCOPYRRONIUM est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

La MPOC peut se détériorer de façon marquée et rapide, en l'espace de quelques heures, ou sur une période de plusieurs jours ou plus. Si APO-GLYCOPYRRONIUM ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, ou encore si le bêta₂-agoniste à courte durée d'action en inhalation perd de son efficacité ou doit être utilisé plus souvent que d'habitude, on peut soupçonner une détérioration de la MPOC. En pareil cas, il faut procéder sans délai à la réévaluation du patient et du schéma thérapeutique de la MPOC; à noter qu'il ne convient pas d'augmenter la dose quotidienne d'APO-GLYCOPYRRONIUM au-delà de la dose maximale recommandée.

Emploi excessif

APO-GLYCOPYRRONIUM doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques. Il ne doit pas être utilisé plus de 1 fois par jour, ni à plus forte dose. APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, car une telle association n'a pas été étudiée et risque d'entraîner une surdose.

Effets anticholinergiques

APO-GLYCOPYRRONIUM, comme tout autre médicament anticholinergique, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

APO-GLYCOPYRRONIUM doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé. Il faut dire aux patients d'éviter le contact entre la poudre médicamenteuse et les yeux, et préciser qu'un tel contact pourrait précipiter ou aggraver un glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent être à l'affût des signes et des symptômes de glaucome aigu à angle fermé (p. ex., douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, perception de halos visuels ou d'images colorées en association avec une rougeur des yeux provoquée par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Il faut donner pour directive aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes. Les gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire

APO-GLYCOPYRRONIUM doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent être à l'affût des signes et des symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (p. ex., difficulté à uriner, mictions douloureuses). Il faut donner pour directive aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Système cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, notamment des arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques. Les patients qui étaient atteints de cardiopathie ischémique instable ou d'insuffisance ventriculaire gauche, qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, d'arythmie (excluant la fibrillation auriculaire chronique stable) ou du syndrome du QT long, ou qui affichaient un allongement de l'intervalle QTc au moment de la sélection ont été exclus des essais cliniques. L'expérience acquise auprès de ces populations est donc limitée.

APO-GLYCOPYRRONIUM doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Dans certains cas, il pourrait être nécessaire de cesser le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets concernant l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. La survenue d'étourdissements ou d'un embrouillement de la vision peut nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Il faut donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine potentiellement dangereuse.

Immunitaire

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité immédiate après l'administration de bromure de glycopyrronium. Advenant un signe de réaction allergique, notamment en cas d'œdème angio-neurotique (difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage), d'urticaire ou d'éruption cutanée, il faut cesser l'utilisation d'APO-GLYCOPYRRONIUM sur-le-champ et instaurer un traitement de rechange.

Ophthalmologique

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Effets anticholinergiques](#)).

Rénal

Patients atteints d'insuffisance rénale grave

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé se situant en deçà de 30 mL/min/1,73 m²), y compris ceux qui présentent une néphropathie terminale nécessitant une dialyse, APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit être utilisé que si les bienfaits attendus du traitement pèsent davantage que les risques pouvant y être associés (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit surveiller de près ces patients afin de repérer d'éventuelles réactions indésirables au médicament.

Aggravation de la rétention urinaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Effets anticholinergiques](#)).

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres traitements pour inhalation, APO-GLYCOPYRRONIUM peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM et le remplacer par un autre traitement.

7.1 Populations particulières

Femmes aptes à procréer : Il n'existe pas de recommandations particulières pour les femmes aptes à procréer.

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi des bromure de glycopyrronium chez la femme enceinte. APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le glycopyrronium passe dans le lait maternel. Toutefois, on a décelé la présence de glycopyrronium (y compris de ses métabolites) dans le lait des rates (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'emploi d'APO-GLYCOPYRRONIUM chez les femmes qui allaitent ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la patiente justifient les risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

On ne doit pas utiliser APO-GLYCOPYRRONIUM chez des patients de moins de 18 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité des bromure de glycopyrronium administrées à la dose recommandée de 50 mcg, 1 fois par jour, chez 1 353 patients atteints de MPOC. De ce nombre, 842 ont été traités pendant au moins 26 semaines (6 mois), et 351, pendant au moins 52 semaines (12 mois). Les patients atteints de maladie cardiaque instable, de syndrome du QT long ou d'allongement du segment QT, de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate symptomatique ou d'obstruction du col de la vessie ont été exclus des études.

On s'attend que les réactions indésirables aux bromure de glycopyrronium soient semblables à celles qu'on observe avec d'autres antagonistes muscariniques, à savoir, entre autres : effets cardiovasculaires (arythmie auriculaire et tachycardie), troubles oculaires (p. ex., vision trouble), rétention urinaire, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale, toux et réactions d'hypersensibilité immédiate. Les effets indésirables liés à la tolérance locale du bromure de glycopyrronium comprenaient une irritation de la gorge, une rhinopharyngite, une rhinite et une sinusite.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables des bromure de glycopyrronium signalés au cours des 6 premiers mois de deux essais pivots de phase III d'une durée de 6 mois et de 12 mois, dont on a regroupé les données, sont répertoriés suivant les systèmes ou organes du MedDRA ([Tableau 2](#)). Au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente.

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1,0 % des sujets d'après les données regroupées provenant d'une analyse de l'innocuité dans la MPOC

Base de données sur l'innocuité dans la MPOC (essai de 6 mois)		
Effets indésirables	Bromure de glycopyrronium à 50 mcg, 1 f.p.j. n = 1 075 ¹ N (%) ²	Placebo n = 535 ¹ N (%) ²
Affections gastro-intestinales		
- Sécheresse buccale	26 (2,4)	6 (1,1)
- Gastroentérite	15 (1,4)	5 (0,9)

Base de données sur l'innocuité dans la MPOC (essai de 6 mois)		
Effets indésirables	Bromure de glycopyrronium à 50 mcg, 1 f.p.j. n = 1 075¹ N (%)²	Placebo n = 535¹ N (%)²
Troubles psychiatriques		
- Insomnie	11 (1,0)	4 (0,8)
Base de données sur l'innocuité dans la MPOC (essai de 12 mois)		
	n = 525 N (%)	n = 268 N (%)
Infections et infestations		
- Rhinopharyngite	47 (9,0)	15 (5,6)
- Rhinite	9 (1,7)	2 (0,7)
Affections gastro-intestinales		
- Sécheresse buccale	16 (3,0)	5 (1,9)
- Gastroentérite	14 (2,7)	1 (0,4)
- Dyspepsie	7 (1,3)	1 (0,4)
- Vomissements	7 (1,3)	2 (0,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
- Douleur musculosquelettique	13 (2,4)	2 (0,7)
- Cervicalgie	7 (1,3)	2 (0,7)
- Douleurs aux membres	6 (1,1)	2 (0,7)
Affections cardiaques		
- Fibrillation auriculaire	7 (1,3)	2 (0,7)
Affections rénales et des voies urinaires		
- Dysurie	6 (1,1)	0
Affections métaboliques et nutritionnelles		
- Hyperglycémie	6 (1,1)	2 (0,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
- Congestion des sinus	6 (1,1)	2 (0,7)

¹ n = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse

² N = nombre de patients ayant manifesté un effet indésirable

L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent a été la sécheresse buccale. On soupçonne que la majorité des cas de sécheresse buccale étaient liés au médicament et d'intensité légère; aucun cas grave n'a été signalé. Les éruptions cutanées étaient peu fréquentes et généralement légères.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients au cours des

essais cliniques :

Affections cardiaques : palpitations

Affections gastro-intestinales : caries dentaires

Affections générales et anomalies au site d'administration : fatigue, asthénie

Infections et infestations : cystite

Affections métaboliques et nutritionnelles : diabète

Affections du système nerveux : hypoesthésie

Affections rénales et des voies urinaires : rétention urinaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux productive, irritation de la gorge, épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

Populations particulières

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fréquence des infections des voies urinaires et des céphalées était plus élevée chez ceux qui recevaient les bromure de glycopyrronium que chez les sujets sous placebo (3,0 % vs 1,5 % et 2,3 % vs 0 %, respectivement).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation des bromure de glycopyrronium. Comme ces manifestations sont rapportées volontairement par des patients appartenant à une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles immunitaires : hypersensibilité, œdème angioneurotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme paradoxal, dysphonie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Bien qu'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'ait été réalisée, dans les études cliniques, le bromure de glycopyrronium a été utilisé en concomitance avec d'autres médicaments couramment employés pour traiter la MPOC, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques, les méthylxanthines, ainsi que les corticostéroïdes oraux et inhalés. On n'a pas relevé de préoccupation liée à l'innocuité qui justifie de contre-indiquer l'administration de ces agents avec les bromure de glycopyrronium.

In vitro, le glycopyrronium s'est révélé être un substrat de la protéine MATE1 (pour *multidrug and toxin extrusion*), présente dans les cellules tubulaires rénales. Par conséquent, les

inhibiteurs de MATE1 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de glycopyrronium, et le glycopyrronium peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de MATE1. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. D'autres études *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'est probablement pas susceptible d'inhiber ou d'induire le métabolisme d'autres médicaments. Dans le cadre d'études d'inhibition *in vitro*, on a constaté que le glycopyrronium n'a pas la capacité d'inhiber dans une mesure pertinente l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, ni celle des transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont mis en évidence aucune induction pertinente sur le plan clinique des isoenzymes du cytochrome P450 testés ni de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2 par le glycopyrronium. La biotransformation à laquelle prennent part de multiples enzymes joue un rôle secondaire dans l'élimination du glycopyrronium (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction de la biotransformation du glycopyrronium modifie dans une mesure pertinente l'exposition générale au médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

Anticholinergiques

Il existe un potentiel d'interaction additive avec les anticholinergiques administrés en concomitance. Par conséquent, l'administration concomitante d'APO-GLYCOPYRRONIUM et d'autres médicaments qui contiennent un anticholinergique est à proscrire, car une hausse des effets indésirables anticholinergiques peut en résulter.

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires en santé, la cimétidine, un inhibiteur du transport des cations organiques qui est censé contribuer à l'excrétion rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium, et diminué de 23 % la clairance rénale. D'après l'ampleur de ces changements, on ne prévoit pas d'interaction médicamenteuse d'importance clinique entre les bromure de glycopyrronium et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire
<i>cimétidine</i>	EC	Augmentation de 22 % de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium, et diminution de 23 % de la clairance rénale	D'après l'ampleur de ces changements, on ne prévoit pas d'interaction médicamenteuse d'importance clinique entre les bromure de glycopyrronium et la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire
			cations organiques chez les patients ayant une fonction rénale normale.
Légende : EC = essai clinique.			

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) à longue durée d'action administré par inhalation, indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien de la MPOC. Les nerfs parasympathiques sont la principale voie nerveuse de la bronchoconstriction dans les voies aériennes, et le tonus cholinergique est la composante réversible clé de l'obstruction du débit aérien dans la MPOC. Le bromure de glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice qu'exerce l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies aériennes, ce qui a pour effet de dilater celles-ci.

Parmi les cinq sous-types connus de récepteurs muscariniques (de M1 à M5), seuls les sous-types M1 à M3 possèdent une fonction physiologique définie dans le poumon humain. Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques doté d'une forte affinité pour ces trois sous-types de récepteurs. Lors d'études de liaison compétitive, il a démontré une sélectivité de 4 à 5 fois plus grande pour les récepteurs M1 et M3 humains que pour le récepteur M2 humain. Le glycopyrronium possède un début d'action rapide, comme en témoignent les paramètres cinétiques d'association et de dissociation avec les récepteurs et le début d'action après l'inhalation observés au cours des essais cliniques.

La longue durée d'action peut être en partie attribuée au maintien de concentrations

soutenues de médicament dans les poumons, démontré par la longue demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium pris par inhalation au moyen de l'inhalateur en comparaison de la demi-vie de cet agent administré par voie intraveineuse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Élimination](#)). Les données pharmacocinétiques sur les poumons recueillies chez des rats ayant reçu du bromure de glycopyrronium par inhalation fournissent d'autres preuves à cet effet.

10.2 Pharmacodynamie

Principaux effets pharmacodynamiques

Le bromure de glycopyrronium a augmenté le VEMS minimal (moyenne de 23 h 15 min et de 23 h 45 min après l'administration) comparativement au placebo à la 12^e semaine au cours des études pivots de 6 mois et de 12 mois (augmentations de 0,108 L et de 0,097 L, respectivement). Cet effet s'est maintenu tout au long de la période d'étude. Dans les deux études, on a procédé à des évaluations spirométriques en série au cours de la période de 24 heures ayant suivi l'administration, et on a constaté que le bromure de glycopyrronium avait significativement augmenté le VEMS sur 24 heures comparativement au placebo.

Lors des études pivots, on a observé un début d'action rapide au cours des 5 minutes ayant suivi l'inhalation du bromure de glycopyrronium, le VEMS ayant augmenté de 0,091 L à 0,094 L par rapport à sa valeur initiale.

Il a été démontré dans le cadre d'études *in vitro* que le bromure de glycopyrronium est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques pour lesquels il possède une forte affinité. Lors d'études de liaison compétitive, il a démontré une sélectivité de 4 à 5 fois plus grande pour les récepteurs M3 ($pK_i = 9,59$) et M1 humains que pour le récepteur M2 humain. Il possède un début d'action rapide, comme en témoignent les paramètres cinétiques d'association et de dissociation avec les récepteurs et le début d'action après l'inhalation observés au cours des essais cliniques.

La réponse contractile de la trachée de rat isolée en réaction à un agoniste muscarinique a été évaluée après le traitement par le bromure de glycopyrronium. Ce dernier a inhibé la contraction en 15 minutes ou moins, ce qui témoigne d'un début d'action rapide. Dans un modèle *in vivo* de bronchoconstriction induite par un agoniste muscarinique chez le macaque rhésus, l'apport direct de bromure de glycopyrronium aux poumons a entraîné, avec un début d'action rapide (≤ 15 minutes), une inhibition de la bronchoconstriction induite par la méthacholine dépendante de la dose et du temps. On a évalué la durée d'action du bromure de glycopyrronium à l'aide d'un modèle *in vivo* de bronchoconstriction chez le rat de Norvège. La bronchoconstriction induite par un agoniste muscarinique a été réduite de façon marquée par l'instillation intratrachéale de bromure de glycopyrronium, et cet effet s'est maintenu pendant 24 heures après l'instillation.

Effets pharmacodynamiques secondaires

On a étudié chez des sujets jeunes et en santé l'effet sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc de 120 mcg de glycopyrronium administrés par voie intraveineuse. Des pics d'exposition (C_{max}) environ 50 fois plus élevés qu'après l'inhalation des bromure de glycopyrronium à 50 mcg à l'état d'équilibre ont été atteints et n'ont pas provoqué de tachycardie ni d'allongement de l'intervalle QT(c). On a observé une bradycardie légère (la différence moyenne sur 24 heures par rapport au placebo était une réduction de 2 battements par minute [bpm]), qui est un effet connu d'une faible exposition à des composés anticholinergiques chez les sujets jeunes et en santé. Lors d'une étude approfondie sur le segment QT menée chez 73 volontaires en santé, l'administration par inhalation d'une dose unique de 352 microgrammes de bromure de glycopyrronium (8 fois la dose thérapeutique) n'a pas prolongé l'intervalle QTc et a réduit légèrement la fréquence cardiaque (effet maximal : 5,9 bpm; effet moyen sur 24 heures : 2,8 bpm), par comparaison au placebo. On n'a relevé aucun changement de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle QT(c) après l'administration de 200 mcg de bromure de glycopyrronium à des patients atteints de MPOC.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des bromure de glycopyrronium chez les patients atteints de MPOC

Moyenne (écart-type)	C_{max} [pg/mL]	$T_{1/2}$ (h)	ASC_{0-24h} [pg*h/mL]	Clairance rénale (Clr) [L/h]	Volume de distribution (Vss) ³⁾ [L]
Dose unique	146 (109)	52,5 (12,7) ¹⁾	n.d.	23,1 (7,46) ¹⁾	82,7 (21,7) ¹⁾
Doses multiples (état d'équilibre)	166 (97,3)	13,4 (8,02) ²⁾ 20,8 (8,61) ²⁾ 21,6 (3,24) ²⁾	464 (213)	17,6 (6,4)	n.d.
Notes : n.d. = non déterminé; ¹⁾ Détermination dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en santé; ²⁾ Détermination dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de MPOC aux doses de 50, 100 et 200 mcg, respectivement ³⁾ Volume de distribution à l'équilibre (Vss), déterminé dans le cadre d'une étude biopharmaceutique menée chez des volontaires en santé.					

Absorption

Après l'inhalation orale du produit au moyen de l'inhalateur, le glycopyrronium a été rapidement absorbé et a atteint les concentrations plasmatiques maximales 5 minutes après l'inhalation.

On a estimé à environ 40 % la biodisponibilité absolue du glycopyrronium inhalé au moyen de l'inhalateur. Environ 90 % de l'exposition générale au produit après l'inhalation est due à son absorption dans les poumons, et 10 %, à son absorption dans le tube digestif. La

biodisponibilité absolue du glycopyrronium (400 mcg) administré par voie orale est estimée à environ 5 %.

Après l'inhalation unique quotidienne répétée chez des patients atteints de MPOC, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium a été obtenu en une semaine de traitement. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales et minimales de glycopyrronium à l'équilibre se sont établies à 166 pg/mL et à 8 pg/mL, respectivement, pour le schéma posologique de 50 mcg, 1 fois par jour. Aux doses uniques de 100 et de 200 mcg, l'exposition à l'équilibre au glycopyrronium (ASC de l'intervalle posologique) a été entre 1,4 et 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose. Les données relatives à l'excrétion urinaire à l'équilibre par comparaison à la première dose laissent entendre que l'accumulation systémique ne dépend pas de la dose à l'éventail posologique de 25 à 200 mcg.

Distribution

Après l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) du glycopyrronium a été de 83 L, tandis que le volume de distribution pendant la phase terminale (V_z) s'est établi à 376 L. Le volume de distribution apparent pendant la phase terminale après l'inhalation (V_z/F) a été de 7 310 L, ce qui reflète l'élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* s'est établie entre 38 % et 41 % aux concentrations de 1 à 10 ng/mL. Ces concentrations étaient au moins 6 fois plus élevées que le pic plasmatique moyen à l'équilibre que l'on obtient avec le schéma posologique de 50 mcg, 1 fois par jour.

Biotransformation/métabolisme

Les études sur le métabolisme menées *in vitro* ont démontré pour le glycopyrronium des voies métaboliques similaires chez l'humain et chez l'animal. Aucun métabolite spécifique aux humains n'a été relevé. On a observé une hydroxylation résultant en une variété de métabolites monohydroxylés et bishydroxylés ainsi qu'une hydrolyse directe résultant en la formation d'un dérivé de l'acide carboxylique (M9).

L'expérimentation *in vitro* a démontré que de multiples isoenzymes CYP contribuent à la biotransformation oxydative du glycopyrronium. L'hydrolyse menant à la formation du M9 est susceptible d'être catalysée par les membres de la famille des cholinestérases.

Après l'inhalation, l'exposition générale au M9 était en moyenne de même ordre de grandeur que l'exposition à la molécule mère. Étant donné que les études *in vitro* n'ont pas démontré de métabolisme pulmonaire et que la présence du M9 dans la circulation était peu importante (environ 4 % de la C_{max} et de l'ASC de la molécule mère) après l'administration intraveineuse, on présume que le M9 se forme à partir de la fraction avalée de la dose de glycopyrronium prise par inhalation orale par l'intermédiaire d'une hydrolyse présystémique et/ou d'un métabolisme de premier passage. Après l'inhalation comme après l'administration intraveineuse, seules des quantités minimales de M9 ont été récupérées dans l'urine (c.-à-d. $\leq 0,5$ % de la dose). Des

glycuroconjugués et/ou des conjugués sulfatés du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été récupérés dans l'urine humaine après l'inhalation répétée.

Élimination

Après l'administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium radiomarqué au [³H] à des êtres humains, l'excrétion urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures représentait 85 % de la dose. Une autre partie de la dose, soit 5 %, a été récupérée dans la bile, le bilan de masse étant ainsi presque complet.

L'élimination par voie rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium présent dans l'organisme, tandis que ce pourcentage est d'environ 30 à 40 % dans le cas des mécanismes de clairance non rénale. Bien que la clairance biliaire figure parmi ces mécanismes, la majeure partie de la clairance non rénale serait attribuable au métabolisme.

Après l'inhalation d'une dose unique et de doses univoitidiennes répétées de 50 et de 200 mcg de glycopyrronium par des volontaires en santé et des patients atteints de MPOC, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium se situait entre 17,4 et 24,4 L/h. La sécrétion tubulaire active contribue à l'excrétion rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 20 % de la dose ont été récupérés dans l'urine sous la forme de molécule mère.

La concentration de glycopyrronium dans le plasma a diminué de manière multiphasique, et la demi-vie d'élimination terminale moyenne de la substance chez des volontaires en santé a été beaucoup plus longue après l'inhalation (de 33 à 57 heures) qu'après l'administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination laisse croire à une absorption pulmonaire soutenue et/ou au transfert du glycopyrronium dans la circulation générale 24 heures après l'inhalation et au-delà.

Populations particulières et états pathologiques

Une analyse pharmacocinétique populationnelle des données recueillies chez des patients atteints de MPOC a permis de cerner le poids corporel et l'âge comme étant des facteurs contribuant à la variabilité interindividuelle de l'exposition générale. Chez les patients atteints de MPOC, l'exposition générale était plus élevée (41 %) en présence d'un poids corporel faible (de 40 à 50 kg) qu'en présence d'un poids corporel élevé (de 90 à 100 kg). Cela dit, les bromure de glycopyrronium sont sûres d'emploi à la dose de 50 mcg, 1 fois par jour, chez les patients de tout poids corporel.

Le sexe, l'état du tabagisme et le VEMS initial n'avaient pas d'effet apparent sur l'exposition générale.

- **Enfants** : Les APO-GLYCOPYRRONIUM ne doivent pas être utilisées chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés

- de 65 ans ou plus.
- **Origine ethnique** : Une étude sensible à l'ethnicité réalisée chez des volontaires en santé japonais et de race blanche a démontré que l'exposition reflétée par le pic plasmatique était en moyenne 80 % plus élevée, et que l'exposition générale totale (ASC) et l'excrétion urinaire étaient de 38 à 46 % plus élevées, chez les volontaires japonais que chez les volontaires de race blanche. La clairance rénale (Cl_r) était semblable dans les deux populations. La différence apparente de l'exposition totale peut être le reflet de différences existant entre les deux populations au chapitre du captage systémique du glycopyrronium à partir des poumons. Cela dit, les APO-GLYCOPYRRONIUM sont sûres d'emploi à la dose de 50 mcg, 1 fois par jour, dans les deux populations. Les données pharmacocinétiques dont on dispose pour d'autres ethnicités ou races sont insuffisantes.
 - **Insuffisance hépatique** : On n'a pas réalisé d'études cliniques auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est principalement éliminé de la circulation générale par excrétion rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'altération du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas augmenter l'exposition générale à cet agent dans une mesure pertinente sur le plan clinique.
 - **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale a des répercussions sur l'exposition générale au glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition générale totale (ASC_{last}), qui était jusqu'à 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et jusqu'à 2,2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale, a été observée. Les patients atteints de MPOC qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé supérieur ou égal à 30 mL/min/1,73 m²) peuvent utiliser APO-GLYCOPYRRONIUM à la dose recommandée. On n'a pas acquis d'expérience à long terme chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver APO-GLYCOPYRRONIUM à la température ambiante, entre 15 °C et 25 °C. Le produit ne doit pas être conservé à plus de 25 °C et doit être gardé à l'abri de l'humidité.

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM. De même, l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM ne doit être utilisé avec aucune autre capsule.
- Les capsules doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.
- Toujours utiliser le nouvel inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM, remis lors de chaque renouvellement d'ordonnance, et jeter l'ancien.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

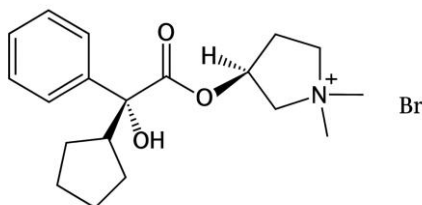
Substance pharmaceutique

Nom propre : Bromure de glycopyrronium

Nom chimique : Bromure de (3RS)-3-[(2SR)-(2-cyclopropyl-2-hydroxy-2-phénylacétyl)oxy]-1,1-diméthylpyrrolidinium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{28}BrNO_3$
 Forme saline sur excipient anhydre : 398,3 g/mol

Formule de structure :



et énantiomère

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'éthanol (96 %) et l'acide chlorhydrique; très soluble dans l'eau et l'hydroxyde de sodium à 1 M; très légèrement soluble dans une solution de dichlorométhane et d'acide acétique; pratiquement insoluble dans l'acétonitrile, le chloroforme et l'éther diéthylique.

L'intervalle de fusion du bromure de glycopyrronium est de 193 °C à 198 °C.

INHALATEUR APO-GLYCOPYRRONIUM

L'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM est un dispositif en plastique utilisé pour l'inhalation du contenu des capsules APO-GLYCOPYRRONIUM (bromure de glycopyrronium). La quantité de médicament parvenant jusqu'aux poumons est fonction d'éléments propres au patient, tels que le débit inspiratoire et la durée de l'inspiration.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Le programme de développement clinique de phase III des bromure de glycopyrronium comportait deux essais clés (une étude comparative avec placebo de 6 mois et une étude comparative avec placebo et témoin actif de 12 mois). Pour ces deux essais, on a recruté 1 888 patients qui avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC, étaient âgés de 40 ans ou plus, avaient des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, présentaient un VEMS après bronchodilatation de moins de 80 % et d'au moins 30 % de la valeur théorique ainsi qu'un rapport VEMS:CV après bronchodilatation de moins de 70 %.

Dans les essais A2303 et A2304, le VEMS rendait compte de l'efficacité. Le paramètre d'efficacité principal était le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament (soit la moyenne de deux évaluations du VEMS, la première réalisée 23 heures et 10 minutes et la deuxième, 23 heures et 45 minutes, après la dose antérieure) au terme de 12 semaines de traitement. Les autres paramètres d'efficacité étaient l'indice transitionnel de dyspnée (ITD), la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire SGRQ (Questionnaire de l'hôpital St-George sur les problèmes respiratoires), le temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC, l'utilisation du médicament de secours, les symptômes de la MPOC (consignés par le patient dans un journal électronique) et le VEMS, la CVF et la capacité inspiratoire évalués à divers moments au cours de la période traitement.

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais cliniques dans la MPOC

N° de l'essai	Plan de l'essai et posologie	Voie d'administration et durée	Sujets de l'étude [‡] (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
A2303	Essai à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour dans la MPOC et faisant appel au tiotropium à 18 mcg 1 fois/jour administré sans insu en tant que témoin actif	Inhalation de glycopyrronium 52 semaines	Total : n = 1 060 Glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour : n = 525 Placebo : n = 268 Tiotropium à 18 mcg 1 fois/jour administré sans insu : n = 267	63,6 ans (41-87)	Hommes : 680 Femmes : 380

N° de l'essai	Plan de l'essai et posologie	Voie d'administration et durée	Sujets de l'étude [‡] (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
A2304	Essai à double insu, avec répartition aléatoire, placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour dans la MPOC	Glycopyrronium Inhalation 26 semaines	Total : n = 817 Glycopyrronium à 50 mcg 1 fois/jour : n = 550 Placebo : n = 267	63,9 ans (40-91)	Hommes : 669 Femmes : 148

[‡] Nombre de patients exposés au traitement ou au placebo

Fonction pulmonaire

L'inhalation de bromure de glycopyrronium à 50 mcg, 1 fois par jour, a apporté, en comparaison du placebo, une bronchodilatation significativement plus importante sur le plan statistique, comme l'a démontré le VEMS minimal 24 heures après la prise du médicament au terme de 12 semaines de traitement (paramètre d'efficacité principal). La différence entre ce traitement et le placebo s'est établie à 0,108 L et à 0,097 L ($p < 0,001$) pour l'essai de 6 mois et celui de 12 mois, respectivement. Le VEMS minimal moyen obtenu avec les bromure de glycopyrronium avait augmenté de 0,113 L à la 26^e semaine de l'étude de 6 mois et de 0,108 L à la 52^e semaine de l'étude de 12 mois, comparativement au placebo.

Lors des deux essais, l'effet bronchodilatateur des bromure de glycopyrronium s'est manifesté rapidement au cours des 5 minutes ayant suivi l'inhalation. Dans le cadre de l'essai de 6 mois, le VEMS avait augmenté de 0,093 L comparativement au placebo après 5 minutes, l'augmentation atteignant 0,144 L 15 minutes après la prise de la première dose ($p < 0,001$ dans les deux cas). Dans le cadre de l'essai de 12 mois, le VEMS avait augmenté de 0,087 L comparativement au placebo après 5 minutes, l'augmentation atteignant 0,143 L 15 minutes après la prise de la première dose ($p < 0,001$).

Durant l'essai de 6 mois, on a procédé à des évaluations spirométriques en série le 1^{er} jour ([Figure 1](#)), la 12^e semaine ([Figure 2](#)) et la 26^e semaine. Durant l'essai de 12 mois, on a procédé à des évaluations spirométriques en série le 1^{er} jour ([Figure 3](#)), la 12^e semaine ([Figure 4](#)) et la 52^e semaine ([Figure 5](#)).

On a utilisé les données provenant des évaluations spirométriques en série pour calculer l'aire sous la courbe (ASC) du VEMS normalisée (en fonction du temps). Dans l'essai de 6 mois, l'ASC_{0-24h} du VEMS s'est établie à 0,133 L et à 0,199 L avec les bromure de glycopyrronium par comparaison au placebo à la 12^e semaine et à la 26^e semaine respectivement ($p < 0,001$). Dans l'essai de 12 mois, l'ASC_{0-24h} du VEMS a été de 0,106 L ($p < 0,001$) avec les bromure de glycopyrronium par comparaison au placebo aux 12^e et 52^e semaines.

Figure 1 – Étude pivot de 6 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après la première dose

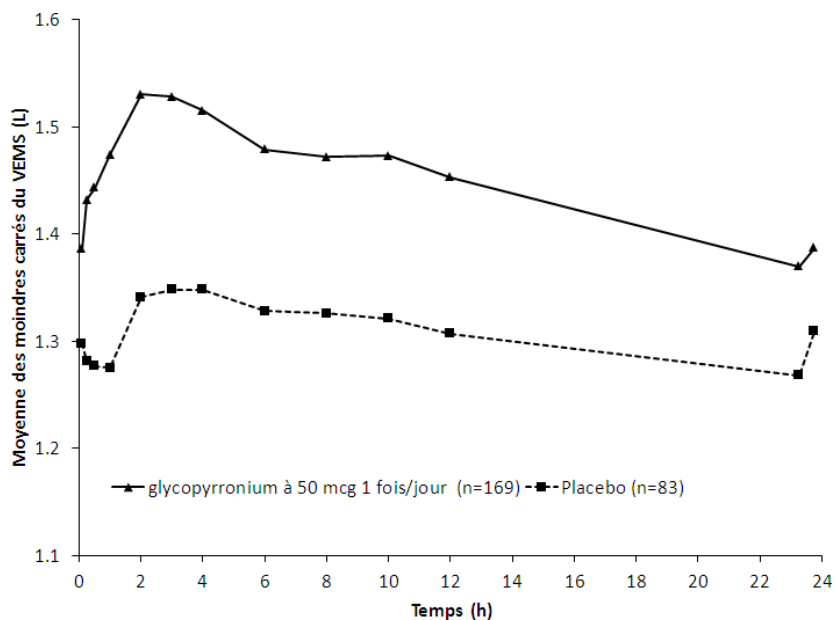


Figure 2 – Étude pivot de 6 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 12^e semaine

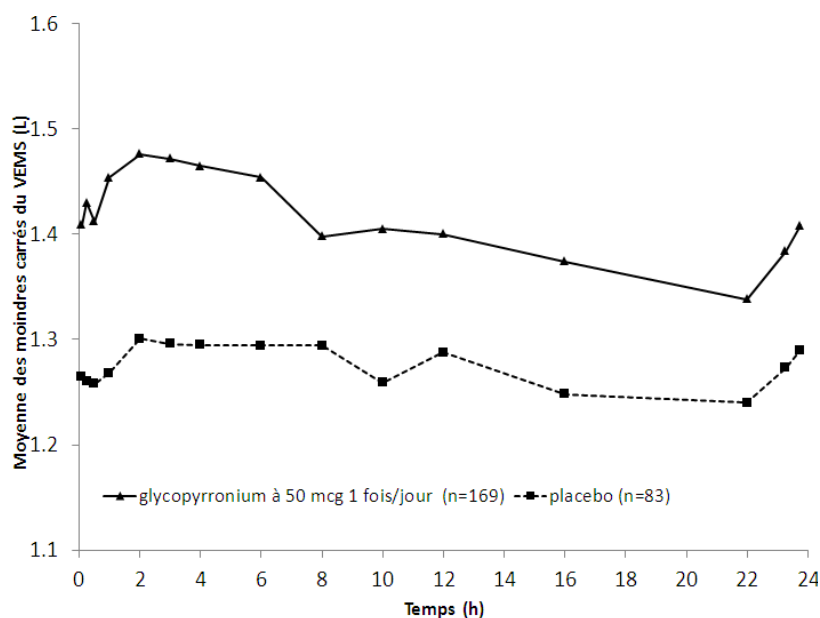


Figure 3 – Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) après la première dose

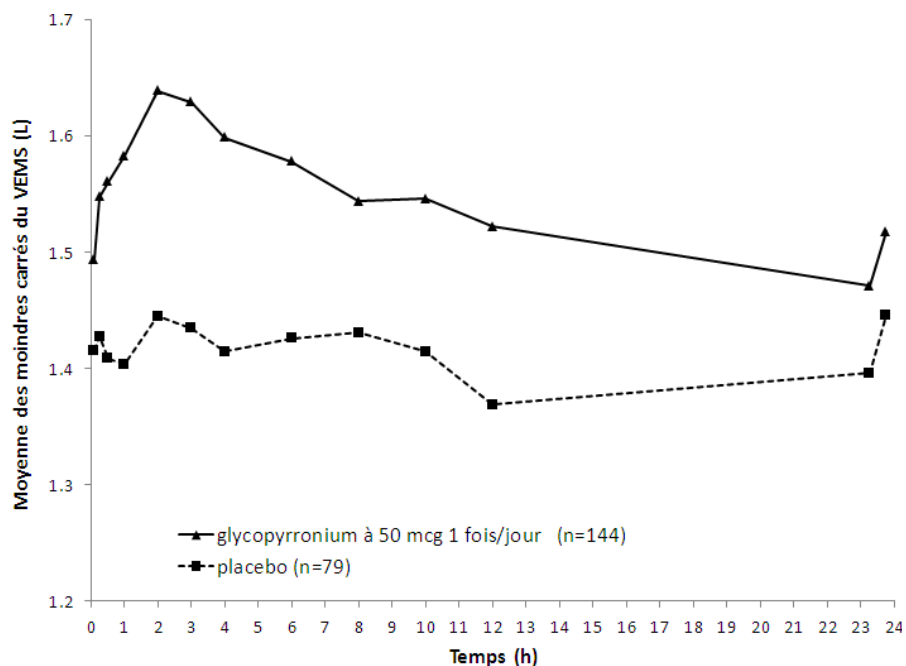


Figure 4 – Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 12^e semaine

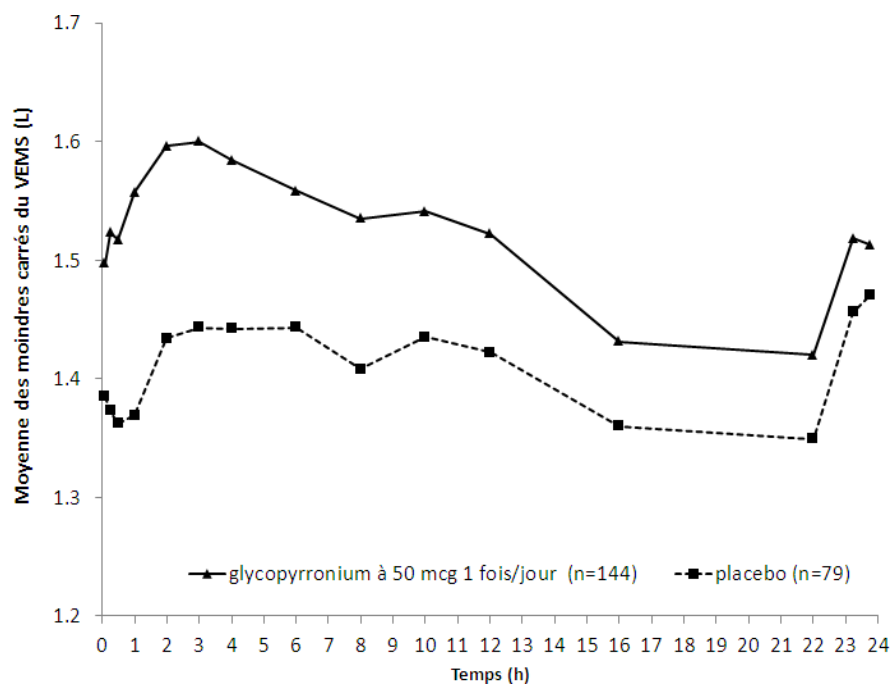
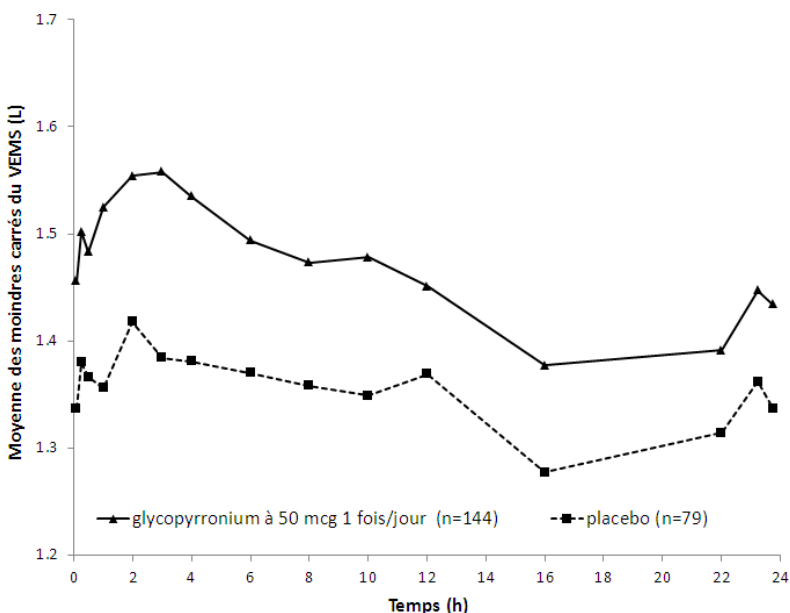


Figure 5 – Étude pivot de 12 mois : données issues des évaluations spirométriques en série (moyenne des moindres carrés du VEMS [L]) à la 52^e semaine



Durant les études de 6 mois et de 12 mois, respectivement, les bromure de glycopyrronium ont augmenté la CVF minimale moyenne à la 12^e semaine de 0,194 L et de 0,183 L comparativement au placebo ($p < 0,001$). Durant les études de 6 mois et de 12 mois, respectivement, les bromure de glycopyrronium ont augmenté la capacité inspiratoire minimale à la 12^e semaine de 0,097 L et de 0,129 L ($p \leq 0,001$) comparativement au placebo.

Effets sur les symptômes

Il a été démontré que les bromure de glycopyrronium réduisent la dyspnée, comme en témoigne le score focal ITD (indice transitionnel de dyspnée), améliorent la qualité de vie liée à la santé, d'après le score total du questionnaire SGRQ (Questionnaire de l'hôpital St-George sur les problèmes respiratoires), réduisent l'utilisation du médicament de secours et prolongent le temps écoulé avant la première exacerbation modérée (c.-à-d. devant être traitée au moyen de corticostéroïdes à action générale et/ou d'antibiotiques) ou grave (c.-à-d. devant être traitée à l'hôpital) de la MPOC, au cours des études pivots de phase III de 6 mois ([Tableau 6](#)) et de 12 mois ([Tableau 7](#)).

Tableau 6 – Données de l'étude pivot de 6 mois

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 6 mois							
Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale Moyenne	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-			
				Traitement Moyenne MC (e.-t.)	Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	Valeur de p
Score focal ITD à la 26 ^e semaine	Bromure de glycopyrronium	493	6,18	1,84 (0,257)	1,04 (0,235)	(0,583, 1,504)	< 0,001

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 6 mois

Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale Moyenne	Traitement Moyenne MC (e.-t.)	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-		
					Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	Valeur de p
	50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)						
	Placebo (N = 260)	240	6,30	0,80 (0,294)			
Score total SGRQ à la 26 ^e semaine	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	502	46,11	39,50 (0,813)	-2,81 (0,961)	(-4,700, -0,926)	0,004
	Placebo (N = 260)	246	46,34	42,31 (0,992)			
Variation par rapport au départ du nombre moyen d'inhalations de médicament de secours prises quotidiennement sur une période de 26 sem.	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	529	4,04	-1,21 (0,122)	-0,46 (0,164)	(-0,784, -0,141)	0,005
	Placebo (N = 260)	259	4,05	-0,75 (0,156)			

MC = moindres carrés; e.-t. = erreur-type.

Analyse de régression de Cox du temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC au cours de l'étude pivot de 6 mois

Paramètre	Traitement	n / N' (%)	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		
			Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	Valeur de p
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 534)	93 / 532 (17,5)	0,69	(0,500, 0,949)	0,023
	Placebo (N = 260)	63 / 260 (24,2)			

n = patients ayant eu une exacerbation modérée ou grave de la MPOC; N' = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse.

Tableau 7 – Données de l'étude pivot de 12 mois

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 12 mois							
Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale	Traitement	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-		
			Moyenne	Moyenne MC (e.-t.)	Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	Valeur de p
Indice transitionnel de dyspnée (ITD) à la 26 ^e semaine	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	470	6,06	2,13 (0,240)	0,81 (0,260)	(0,299, 1,320)	0,002
	Placebo (N = 268)	217	5,95	1,32 (0,289)			
Score SGRQ (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>) à la 52 ^e semaine	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	499	50,33	40,85 (0,854)	-3,32 (1,004)	(- 5,287, - 1,346)	< 0,001
	Placebo (N = 268)	248	50,44	44,16 (1,040)			
Variation par rapport au départ du nombre moyen d'inhalations de médicament de secours prises quotidiennement sur une période de 52 sem.	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	523	5,21	-1,58 (0,151)	-0,37 (0,181)	(- 0,729, 0,019)	0,039
	Placebo (N = 268)	263	4,83	-1,20 (0,184)			

MC = moindres carrés; e.-t. = erreur-type.

Analyse de régression de Cox du temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC au cours de l'étude pivot de 12 mois					
Paramètre	Traitement	n / N' (%)	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo		
			Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	Valeur de p
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. (N = 525)	172 / 524 (32,8)	0,66	(0,520, 0,850)	0,001

Analyse de covariance des paramètres de dyspnée, d'état de santé et d'utilisation du médicament de secours au cours de l'étude pivot de 12 mois							
Paramètre	Traitement	n	Valeur initiale	Traitement	Bromure de glycopyrronium 50 mcg, 1 f.p.j. vs placebo -Différence entre les traitements-		
			Moyenne	Moyenne MC (e.-t.)	Moyenne MC (e.-t.)	IC à 95 %	Valeur de p
	Placebo (N = 268)	107 / 266 (40,2)					

n = patients ayant eu une exacerbation modérée ou grave de la MPOC; N' = nombre de patients sur lesquels a porté l'analyse.

Tolérance à l'effort et hyperinflation dynamique

Lors d'une étude avec permutation de 3 semaines visant à évaluer la tolérance à l'effort au cours d'une épreuve à puissance de travail constante sur cyclo-ergomètre, les bromure de glycopyrronium ont augmenté la durée de l'endurance à l'effort de 89 secondes, $p < 0,001$ (une augmentation de 21 %) comparativement au placebo. La capacité inspiratoire à l'effort, une mesure de l'hyperinflation dynamique, a été augmentée de 0,200 L ($p < 0,001$) en isochrone comparativement au placebo.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative répliquer, croisée, ouverte, randomisée, dose unique, quatre périodes, deux traitements et deux séquences avec l'APO-Glycopyrronium, gélules de poudre pour inhalation, 50 mcg (dose délivrée 44 mcg) (Apotex Inc.) et de ^{Pr}Seebri^{MD} Breezhaler^{MD} 50 mcg (dose délivrée 44 mcg) (Novartis Farmacéutica SA, Espagne) a été menée chez 64 volontaires adultes, hommes et femmes en bonne santé et à jeun.

Les données de biodisponibilité comparatives de 61 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Glycopyrronium (1 x 50 mcg (44 mcg dose délivrée)) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	309,79 318,49 (25,1)	327,08 338,30 (25,9)	94,7	92,0 – 97,5
ASC _I ³ (pg·h/mL)	461,25 474,55 (27,4)	474,22 489,29 (28,4)	97,3	93,5 – 101,2
C _{max} (pg/mL)	167,13 192,75 (54,0)	197,55 240,63 (67,0)	84,6	79,0 – 90,6
T _{max} ⁴	0,05	0,05		

Glycopyrronium (1 x 50 mcg (44 mcg dose délivrée)) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
(h)	(0,02 – 0,50)	(0,02 – 0,17)		
T _{1/2} ⁵ (h)	56,22 (40,1)	54,30 (38,3)		
¹ APO-Glycopyrronium gélules de poudre pour inhalation, 50 mcg (dose délivrée 44 mcg) (Apotex Inc.) ² PrSeebri ^{MD} Breezhaler ^{MD} 50 mcg (dose délivrée 44 mcg) (Novartis Farmacéutica SA, Espagne) ont été achetés en Espagne. ³ L'analyse de l'AUCI comprend des données provenant de 56 sujets. ⁴ Moyenne (fourchette) seulement. ⁵ Moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

On trouve dans la littérature des données détaillées sur le bromure de glycopyrronium administré en dose unique par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse à des souris, des rats, des lapins, des chiens et des chats. D'autres travaux faisant appel à des doses uniques ont également été effectués au cours d'études de détermination de la dose dans le cadre d'une étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire par voie intraveineuse chez le chien et d'une étude de toxicité par inhalation d'une durée de 1 semaine chez le chien. Ces études ont fait état de signes cliniques incluant la mydriase, la sécheresse nasale, la sécheresse des muqueuses buccales, la tachycardie, la prostration, l'anorexie, l'hypertrophie des glandes salivaires et la diarrhée, tableau évoquant des effets pharmacologiques exagérés. À des doses très élevées, une inflammation nécrosante du larynx et des décès provoqués par le médicament sont survenus.

Toxicité de doses répétées

Des études de la toxicité de doses répétées par inhalation ont été menées chez des rats (durée d'au plus 26 semaines) et des chiens (durée d'au plus 39 semaines). Les effets observés au cours des études de la toxicité de doses répétées étaient attribuables à des exacerbations de l'action pharmacologique attendue du glycopyrronium, à une irritation locale légère dans les voies respiratoires supérieures ou à une réponse adaptative. Il s'agissait d'augmentations

légères à modérées passagères de la fréquence cardiaque chez le chien, de mydriase chez le rat et de plusieurs changements réversibles comprenant une réduction des sécrétions des glandes salivaires et lacrymales chez le chien et des altérations morphologiques associées dans ces glandes et le pharynx; des altérations histopathologiques dans les glandes de Harder chez le rat ont été liées à l'effet pharmacologique excessif du glycopyrronium. Les manifestations observées dans les voies respiratoires du rat comprenaient des altérations dégénératives/régénératives et une inflammation dans les fosses nasales et le larynx qui sont compatibles avec une irritation locale légère dans les voies respiratoires supérieures. Des altérations épithéliales minimales dans le poumon à la jonction broncho-alvéolaire ont également été relevées chez le rat et attribuées à une réponse adaptative légère. Tous ces effets ont été observés à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain à la dose thérapeutique.

Cancérogénicité :

Lors des études de cancérogénicité menées chez des souris transgéniques (voie orale) et des rats (inhalation), le bromure de glycopyrronium ne s'est pas révélé carcinogène à des expositions générales (ASC) environ 53 fois plus élevées chez la souris et 75 fois plus élevées chez le rat que l'exposition résultant de la dose maximale recommandée de 50 mcg 1 fois par jour chez l'être humain.

Génotoxicité :

Le bromure de glycopyrronium ne s'est montré ni mutagène ni clastogène lors des études de génotoxicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le bromure de glycopyrronium ne s'est pas révélé tératogène chez le rat ou le lapin ayant reçu cet agent par inhalation, mais des diminutions significatives de la prise alimentaire et du poids corporel des mères ont été observées. Chez deux lapines, on a en outre relevé l'absence et/ou la diminution du débit fécal, la minceur, la proéminence de la colonne vertébrale, la diminution de l'activité et l'avortement spontané de matières ou de tissus aux doses de 0,4 mg/kg/jour et de 1,3 mg/kg/jour.

Les études de reproduction menées chez le rat et ayant pour objet la fertilité des mâles ou des femelles ainsi que le développement prénatal et postnatal n'ont pas fait ressortir de nombreux événements significatifs après l'administration sous-cutanée. On a cependant relevé des diminutions légères mais statistiquement significatives du nombre de corps jaunes et de foyers d'implantation chez les femelles à la dose de 1,5 mg/kg/jour, qui ont été attribuées au bromure de glycopyrronium. De plus, à cette même dose, on a observé une diminution significative du poids corporel des petits de la génération F1 (mâles, femelles et les deux sexes réunis) et de la croissance durant la période de lactation. Après l'administration sous-cutanée de doses élevées de bromure de glycopyrronium, on a signalé des taux réduits de conception et de survie au sevrage chez le rat et une diminution de la sécrétion séminale chez le chien.

Toutes ces manifestations ont été observées à des expositions supérieures à l'exposition

maximale chez l'être humain. Le bromure de glycopyrronium (y compris ses métabolites) a été excrété dans le lait des rates.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. SEEBRI^{MD} BREEZHALER^{MD} (Gélules de glycopyrronium en poudre pour inhalation, 50 mcg de glycopyrronium [sous forme de bromure de glycopyrronium]), numéro de contrôle de la présentation 264064, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., (28 octobre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-GLYCOPYRRONIUM

Capsules dures de poudre pour inhalation de glycopyrronium

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-GLYCOPYRRONIUM** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-GLYCOPYRRONIUM**.

Pour quoi APO-GLYCOPYRRONIUM est-il utilisé?

- APO-GLYCOPYRRONIUM est un traitement utilisé à long terme chez les adultes pour réduire le blocage des voies respiratoires dû à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC, une maladie des poumons qui cause des difficultés à respirer), qui peut comprendre la bronchite chronique (inflammation des poumons) et l'emphysème (lésions aux parties du poumon appelées alvéoles).
- APO-GLYCOPYRRONIUM n'est **pas** un médicament de secours et **ne doit pas** être utilisé au besoin pour soulager les symptômes soudains et intenses de MPOC (p. ex., problèmes respiratoires soudains). Votre professionnel de la santé vous prescrira d'autres médicaments à utiliser pour des problèmes respiratoires soudains.

Comment APO-GLYCOPYRRONIUM agit-il?

APO-GLYCOPYRRONIUM contient du bromure de glycopyrronium, une substance qui fait partie d'un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Dans la MPOC, les muscles qui entourent les conduits aériens se contractent, ce qui cause de la difficulté à respirer. APO-GLYCOPYRRONIUM prévient le resserrement de ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons. Quand vous l'inhalez, il vous aide à respirer plus aisément.

Quels sont les ingrédients dans APO-GLYCOPYRRONIUM?

Ingrédient médicinal : Bromure de glycopyrronium

Ingrédients non médicinaux : Carraghénane, chlorure de potassium, FD et C jaune n° 6, hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

APO-GLYCOPYRRONIUM est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de poudre pour inhalation : 50 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure de glycopyrronium)

Ne prenez pas APO-GLYCOPYRRONIUM si :

- vous êtes allergique au bromure de glycopyrronium ou à l'un ou des autres ingrédients contenus dans APO-GLYCOPYRRONIUM (voir [Quels sont les ingrédients dans APO-GLYCOPYRRONIUM?](#));
- vous avez une allergie grave aux protéines du lait, car APO-GLYCOPYRRONIUM contient du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-GLYCOPYRRONIUM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques, comme une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière ou un syndrome du QT long;
- prenez des médicaments, notamment des gouttes oculaires, y compris des produits que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- avez de la difficulté à uriner, ce qui peut comprendre des problèmes dus à une augmentation du volume de la prostate;
- présentez une douleur oculaire causée par une augmentation de la pression dans les yeux (glaucome à angle fermé);
- avez des problèmes de reins.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes oculaires : Évitez le contact entre la poudre APO-GLYCOPYRRONIUM et vos yeux. Cela pourrait provoquer de la douleur oculaire, un inconfort aux yeux, un embrouillement passager de la vision et/ou une coloration des images en association avec une rougeur des yeux. Ces manifestations pourraient être des signes de glaucome aigu à angle fermé (douleur oculaire causée par une pression accrue dans les yeux). Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : APO-GLYCOPYRRONIUM peut causer des étourdissements ou une vision trouble. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni faire fonctionner de machines si vous avez des étourdissements ou une vision trouble.

Surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé tout au

long de votre traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM. Il peut notamment surveiller vos reins et l'apparition soudaine ou l'aggravation de symptômes de MPOC.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si :

- votre essoufflement empire;
- votre médicament ne vous fait plus autant de bien qu'avant;
- vous avez des difficultés à respirer et une douleur à la poitrine;
- vous avez de la difficulté à uriner.

Voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-GLYCOPYRRONIUM :

- médicaments semblables à APO-GLYCOPYRRONIUM (autres antagonistes muscariniques à courte ou à longue durée d'action) utilisés pour traiter votre maladie pulmonaire. Ils pourraient interagir avec APO-GLYCOPYRRONIUM et augmenter votre risque d'avoir des effets secondaires.

Comment prendre APO-GLYCOPYRRONIUM :

- APO-GLYCOPYRRONIUM a été prescrit pour vous et ne doit être donné à personne d'autre. Prenez les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Ne prenez pas plus d'une dose par jour et ne dépassez pas la dose prescrite. En cas de doute, vous devez vérifier avec votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous prescrire un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes soudains de MPOC.
- Le contenu de la capsule doit être inhalé une fois par jour au moyen de l'embout buccal de l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM seulement. **N'avalez PAS la capsule.** L'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM est spécialement conçu pour les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM et **ne** doit être utilisé avec **aucune** autre capsule. De même, vous ne devez pas prendre les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM avec un autre dispositif d'inhalation que l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM.
- Lorsque vous commencez un nouvel emballage, utilisez le nouvel inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM fourni dans celui-ci. Jetez chaque inhalateur après 30 jours d'utilisation.
- Vous pouvez inhaler APO-GLYCOPYRRONIUM avant ou après avoir consommé des aliments ou des boissons.

- Conservez les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM dans la plaquette alvéolée et retirez-les seulement au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.
- Avant de commencer votre traitement par APO-GLYCOPYRRONIUM, assurez-vous de savoir comment utiliser et bien entretenir l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM. Lisez le **Mode d'emploi** pour obtenir des renseignements complets.
- Il est important que vous continuiez à prendre APO-GLYCOPYRRONIUM régulièrement même si vous vous sentez bien et n'avez aucun symptôme.

Si vous avez des questions au sujet d'APO-GLYCOPYRRONIUM ou de l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM, posez-les à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Une (1) capsule APO-GLYCOPYRRONIUM doit être inhalée une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, uniquement avec l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM.

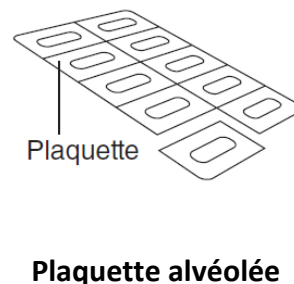
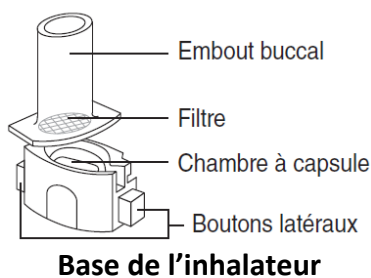
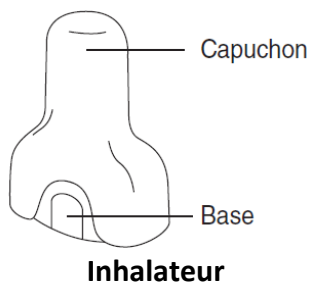
Mode d'emploi

Cette partie du dépliant explique comment utiliser et entretenir votre inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM. Veuillez lire attentivement et suivre ces instructions.

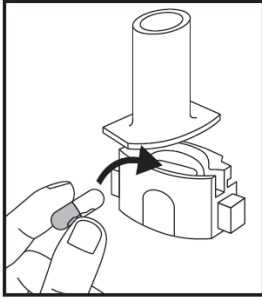
Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre professionnel de la santé.

Votre emballage d'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM contient :

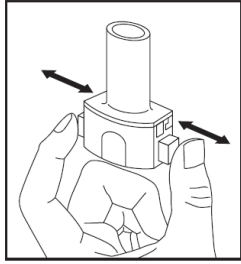
- Un inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM
- Une ou plusieurs plaquettes alvéolées contenant chacune 10 capsules APO-GLYCOPYRRONIUM à utiliser dans l'inhalateur



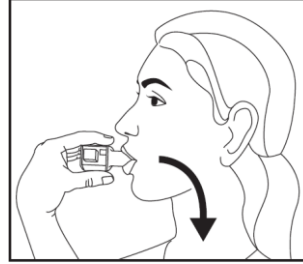
Veillez lire le mode d'emploi en entier avant d'utiliser l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM.



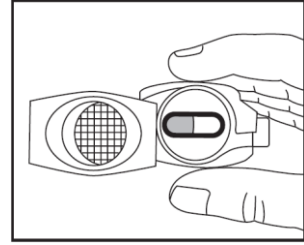
Insérez



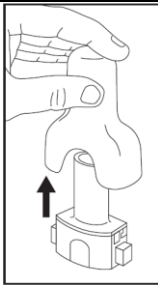
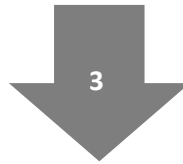
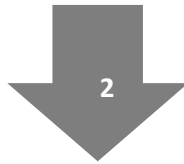
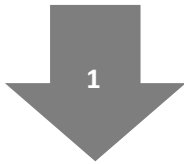
Percez et relâchez



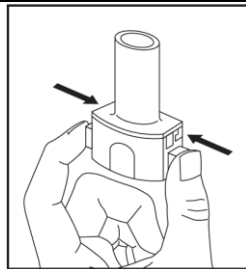
Inhalez profondément



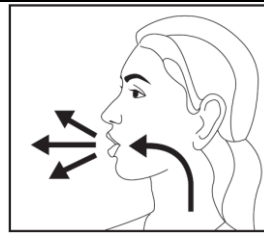
Vérifiez que la capsule est vide



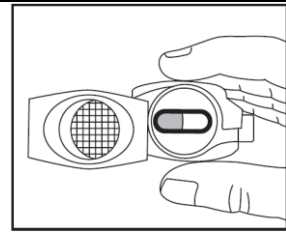
Étape 1a :
Retirez le capuchon



Étape 2a :
Percez la capsule une fois
Tenez l'inhalateur en position verticale. Percez la capsule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. Vous devriez entendre un déclic au moment où la capsule est percée. Ne percez la capsule qu'une seule fois.



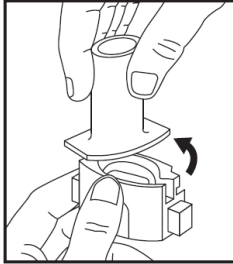
Étape 3a :
Expirez complètement
Ne soufflez pas dans l'inhalateur.



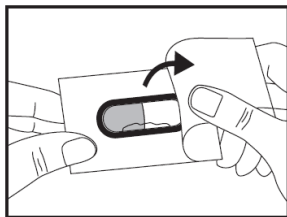
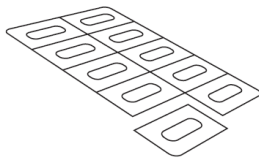
Vérifiez que la capsule est vide
Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la capsule.

S'il reste de la poudre dans la capsule :

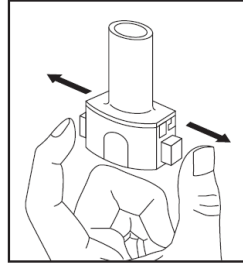
- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 3a à 3c.



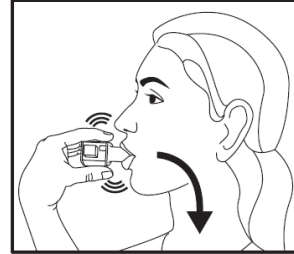
Étape 1b :
Ouvrez l'inhalateur



Étape 1c :
Retirez la capsule
Détachez une des alvéoles de la plaquette. Retirez la pellicule d'aluminium pour exposer la capsule. **Ne poussez pas sur la capsule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium.**



Étape 2b :
Relâchez les boutons latéraux

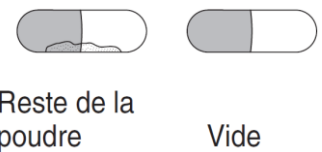


Étape 3b :
Inhalez le médicament

Tenez l'inhalateur comme indiqué sur la photo. Placez l'embout buccal entre vos lèvres et serrez vos lèvres autour. N'appuyez pas sur les boutons latéraux. Inspirez rapidement, aussi profondément que possible. Pendant l'inhalation, vous entendrez un ronronnement. Il se peut que vous perceviez le goût du médicament en l'inhalant.

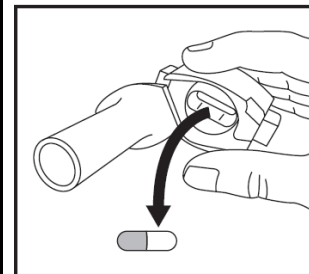


Étape 3c :
Retenez votre souffle
Retenez votre souffle pendant 5 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez



Reste de la poudre

Vide

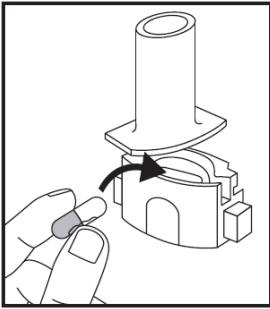


Retirez la capsule vide
Jetez la capsule vide avec les ordures ménagères. Refermez l'inhalateur et remettez le capuchon en place.

Renseignements importants

- Les capsules APO-GLYCOPYRRONIUM doivent demeurer dans leur plaquette alvéolée; on ne doit les retirer qu'immédiatement avant l'utilisation.
- Ne poussez pas sur la capsule pour la faire passer à travers la feuille d'aluminium.
- N'avalez pas la capsule.
- N'utilisez que l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM pour inhaler le contenu de la capsule APO-GLYCOPYRRONIUM.

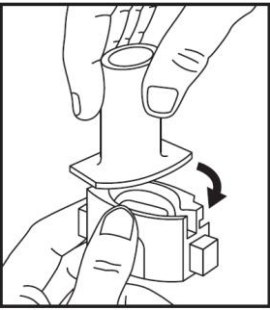
N'avalez pas la capsule.



Étape 1d :

Insérez la capsule

Ne placez jamais de capsule directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.



Étape 1e :

Fermez l'inhalateur

confortablement.

- N'utilisez pas l'inhalateur APO-GLYCOPYRRONIUM pour inhaler d'autres médicaments qu'APO-GLYCOPYRRONIUM.
- Ne mettez jamais la capsule dans votre bouche ni dans l'embout de l'inhalateur.
- N'appuyez pas plus d'une fois sur les boutons latéraux.
- Ne soufflez pas dans l'embout de l'inhalateur.
- N'appuyez pas sur les boutons latéraux lorsque vous inhalez par l'embout buccal.
- Ne manipulez pas les capsules avec les mains mouillées.
- Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau.

Foire aux questions

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit lorsque j'ai inhalé?

La capsule est peut-être coincée dans la chambre de la capsule. Si cela se produit, dégagez délicatement la capsule en tapotant la base de l'inhalateur. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c.

Que faire s'il reste de la poudre à l'intérieur de la capsule?

Nettoyage de l'inhalateur

Essayez l'embout à l'intérieur et à l'extérieur avec un chiffon propre, sec et non pelucheux pour enlever tous les résidus de poudre. Conservez l'inhalateur au sec. Ne lavez jamais votre inhalateur à l'eau.

Élimination de l'inhalateur après usage

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

J'ai toussé après avoir inhalé – est-ce un problème?

Cela peut arriver. Tant que la capsule est vide, vous avez reçu une quantité suffisante de votre médicament.

J'ai senti de petits morceaux de la capsule sur ma langue – est-ce un problème?

Cela peut arriver. Ce n'est pas un problème. Le risque que la capsule se brise en petits fragments est accru lorsque celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois.

Chaque inhalateur doit être éliminé après que toutes les capsules ont été utilisées.
Demandez à votre pharmacie comment éliminer les médicaments et les inhalateurs devenus inutiles.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-GLYCOPYRRONIUM, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Les symptômes possibles d'un surdosage d'APO-GLYCOPYRRONIUM sont les suivants :

- constipation
- difficultés à uriner
- pression oculaire accrue ou douleur oculaire plus intense
- rougeur oculaire
- changements de la vision

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps le même jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-GLYCOPYRRONIUM?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-GLYCOPYRRONIUM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- toux
- voix rauque
- maux de tête

- estomac dérangé, indigestion
- vomissements
- sensation de pression dans les joues et le front (symptômes de congestion des sinus)
- écoulement nasal ou congestion nasale, mal de gorge
- sécheresse de la bouche ou de la gorge (parlez à votre professionnel de la santé si la sécheresse de la bouche persiste)
- difficulté à dormir (insomnie)
- fatigue, faiblesse
- douleur aux muscles, aux os ou aux articulations, douleurs dans les bras ou les jambes
- picotements ou engourdissements
- caries dentaires
- éruption cutanée, démangeaisons
- saignements de nez

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Palpitations : battements cardiaques anormalement rapides ou irréguliers		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		✓	
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider la vessie) : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou écoulement goutte à goutte de l'urine		✓	
Problèmes oculaires : pression dans les yeux nouvellement apparue ou aggravée, douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception de halos de couleurs vives autour des lumières, yeux rouges			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Gastroentérite (inflammation de l'estomac et de l'intestin) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bronchospasme paradoxal (rétrécissement soudain des voies respiratoires après la prise de médicaments appelés bronchodilatateurs) : serrement de la poitrine associé à la toux, à la respiration sifflante ou à un essoufflement immédiatement après l'inhalation d'APO-GLYCOPYRRONIUM			✓
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, de la bouche, des lèvres, de la gorge et de la langue et difficulté à avaler ou à respirer			✓
Cystite (infection de la vessie) : besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas du ventre ou le bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure en urinant		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-

[instrument-declaration](#)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.

Conservez APO-GLYCOPYRRONIUM à la température ambiante, entre 15 °C et 25 °C.

Laissez les capsules dans leur emballage d'origine. Conservez-les dans un endroit sec pour les protéger de la chaleur et de l'humidité. Ne retirez les capsules de la plaquette alvéolée qu'au moment précis où vous êtes prêt à vous en servir.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré. Il faut jeter l'inhalateur 30 jours après la première utilisation.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-GLYCOPYRRONIUM :

- Communiquer 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 patient·e·s. Ce document se trouve 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 12 décembre 2025