

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr CUVPOSA^{MC}

Solution orale de glycopyrrolate, 1 mg/5 mL

Anticholinergique

Medexus Pharmaceuticals Inc.
1, place du Commerce, bureau 225
Verdun (Québec)
H3E 1A2

Date de préparation :
17 avril 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237127

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	
.....	22

Pr CUVPOSA^{MC}

Solution orale de glycopyrrolate

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Solution orale, 1 mg / 5 mL	acide citrique, glycérine, méthylparaben, arôme naturel et artificiel de cerise, propylèneglycol, propylparaben, eau purifiée, saccharine sodique, citrate de sodium, solution de sorbitol

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CUVPOSA (glycopyrrolate) est indiqué pour réduire la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans avec des troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique (par exemple, la paralysie cérébrale).

CONTRE-INDICATIONS

CUVPOSA est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- Affections ne permettant pas un traitement anticholinergique, par exemple :
 - glaucome;
 - uropathie obstructive, ou reflux vésico-urétéral;
 - maladie obstructive du tractus gastro-intestinal;
 - iléus paralytique, ou atonie intestinale;
 - état cardiovasculaire instable;
 - colite ulcéreuse grave;
 - mégacôlon toxique comme complication d'une colite ulcéreuse;
 - myasthénie grave.
- Les patients prenant du chlorure de potassium sous formes pharmaceutiques orales solides. Le passage des comprimés de chlorure de potassium à travers le tractus gastro-intestinal peut être arrêté ou retardé par la co-administration de CUVPOSA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CUVPOSA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles qui sont exacerbés par les effets anticholinergiques du médicament, y compris :

- Neuropathie autonome
- Maladie rénale
- Colite ulcéreuse – des doses élevées peuvent inhiber la motilité intestinale, entraînant un iléus paralytique, et peuvent précipiter la survenue d'un « mégacôlon toxique » ou aggraver un mégacôlon toxique existant.
- Hyperthyroïdie
- Coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive, tachyarythmies, tachycardie et hypertension
- Hernie hiatale associée avec un reflux œsophagien, puisque les médicaments anticholinergiques peuvent aggraver cette affection
- Troubles psychiatriques mal maîtrisés, et/ou crises d'épilepsie.

En cas de température ambiante élevée, un épuisement par la chaleur peut se produire (fièvre et coup de chaleur dû à une sudation diminuée) lors de l'administration d'agents anticholinergiques tels que CUVPOSA. Conseiller aux patients/aidants d'éviter l'exposition du patient à la chaleur ou à des températures ambiantes très élevées.

CUVPOSA peut produire de la somnolence ou une vision floue. Selon l'âge, le patient doit être averti de ne pas se livrer à des activités demandant d'être vigilant telles que faire fonctionner un véhicule motorisé ou d'autres machines, et de ne pas faire de travail dangereux lorsqu'il prend CUVPOSA.

Carcinogénèse et mutagénèse : Voir **TOXICOLOGIE**.

Cardiovasculaire

CUVPOSA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection cardiaque instable.

Les patients présentant une arythmie cardiaque, une tachycardie et/ou des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) significatives sur le plan clinique ont été exclus des essais cliniques, par conséquent l'expérience dans ces groupes de patients est limitée. Les médicaments anticholinergiques peuvent aggraver ces affections ou en précipiter la survenue. Utiliser CUVPOSA avec prudence chez ces patients. La fonction et l'état cardiaques doivent être surveillés par des mesures appropriées, si cela est nécessaire chez ces patients.

Gastro-intestinal

La constipation est un effet indésirable limitant la dose courante qui conduit parfois à l'interruption du traitement par le glycopyrrolate (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Évaluer une possible constipation chez les patients, en particulier dans les 4 à 5 jours suivant la dose initiale ou après une augmentation de la dose. Une pseudo-obstruction intestinale a été rapportée

et peut se manifester par une distension abdominale, de la douleur, des nausées ou des vomissements.

La diarrhée peut être un symptôme précoce d'obstruction intestinale mécanique incomplète, spécialement chez les patients ayant subi une iléostomie ou une colostomie. Si une obstruction intestinale mécanique incomplète est soupçonnée, interrompre le traitement par CUVPOSA et évaluer la présence d'une obstruction intestinale.

Rénal

Insuffisance rénale

Comme le glycopyrrolate est en grande partie éliminé par les reins, CUVPOSA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. L'exposition systémique au glycopyrrolate peut être considérablement plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale significative que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Rétention urinaire

CUVPOSA est contre-indiqué chez les patients présentant une rétention urinaire (p. ex., uropathie obstructive). On doit recommander aux patients de consulter un médecin immédiatement si des signes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie se manifestent (comme une difficulté à uriner ou une miction douloureuse).

Hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de CUVPOSA n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'une maladie hépatique.

Populations particulières

Femmes enceintes :

CUVPOSA n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. On ne sait pas non plus si le glycopyrrolate peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction. Chez des rates gravides, l'administration orale quotidienne de glycopyrrolate pendant l'organogenèse à des doses de 200 et 400 mg/kg/jour a été associée à une embryotoxicité liée à la dose. Aucun effet néfaste sur le développement embryofœtal n'a été observé dans une étude sur des lapines recevant du glycopyrrolate par voie intraveineuse pendant l'organogenèse (Voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**). CUVPOSA ne doit être administré à une femme enceinte que lorsque cela est absolument nécessaire et si les bienfaits potentiels du médicament l'emportent clairement sur le risque d'effets nocifs pour l'embryon / le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, CUVPOSA ne

doit pas être administré à une femme qui allaite, à moins que les bienfaits potentiels du médicament pour la mère l'emportent clairement sur le risque d'effets nocifs pour l'enfant allaité. Comme c'est le cas d'autres anticholinergiques, le glycopyrrolate peut entraîner une suppression de la lactation.

Pédiatrie (< 3 ans) : CUVPOSA n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 3 ans. CUVPOSA n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur CUVPOSA n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans et plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables possibles des anticholinergiques que l'on connaît peuvent comprendre les suivants : xérostomie; retard mictionnel/rétention urinaire; vision trouble (mydriase et/ou cycloplégie); photophobie; hypertension oculaire, y compris un glaucome aigu; tachycardie; palpitations; diminution de la sudation et épuisement par la chaleur; perte du goût; céphalées; nervosité; somnolence; faiblesse; étourdissements; insomnie; nausée; vomissements; impuissance; suppression de la lactation; constipation; réaction allergique ou réactions idiosyncrasiques au médicament, y compris l'anaphylaxie; un certain degré de confusion mentale et/ou d'excitation.

Les effets indésirables le plus souvent signalés avec CUVPOSA sont la bouche sèche, la constipation et les bouffées vasomotrices. Les effets indésirables entraînant le plus souvent l'abandon du traitement étaient des effets touchant les organes du système gastro-intestinal (vomissements et constipation) ainsi que des troubles psychiatriques (comportement anormal). La dose est ajustée en fonction de la réponse thérapeutique et des effets indésirables.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Étude 1 : efficacité/innocuité sur 8 semaines

Il s'agissait d'une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de CUVPOSA chez 38 enfants atteints de sialorrhée (chronique modérée à grave). Les patients pédiatriques âgés de 3 à 16 ans étaient atteints d'infirmité motrice cérébrale ou d'autres affections neurologiques. La sialorrhée devait être présente au point que le menton et les vêtements devenaient humides la plupart des jours.

Les patients atteints des affections suivantes étaient exclus : glaucome, uropathie obstructive, reflux vésico-urétéral, maladie réactive des voies respiratoires, myasthénie grave, hyperthyroïdie, arythmies cardiaques/tachycardie ou anomalies significatives à l'ECG. Les patients étaient également exclus s'ils avaient des antécédents d'obstruction intestinale ou étaient atteints de reflux gastro-œsophagien pathologique symptomatique, présentaient un retard de la vidange gastrique, une insuffisance hépatique ou rénale cliniquement significative, avaient des crises d'épilepsie mal maîtrisées (quotidiennes) ou une maladie mentale instable.

L'âge médian était de 10 ans, et 58 % des patients étaient de sexe masculin. L'affection sous-jacente de 75 % des patients était une infirmité motrice cérébrale. Un abandon de l'étude en raison d'effets indésirables a été rapporté pour un patient de chaque groupe (distension abdominale). Des effets indésirables ont été rapportés chez 75 % des patients sous CUVPOSA (n = 15) et 39 % des patients sous placebo (n = 7). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 1.

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés par > 5 % des sujets traités par CUVPOSA et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo dans l'étude 1 (essai contrôlé par placebo de 8 semaines).

Tableau 1 - Effets indésirables apparaissant chez > 5 % des sujets traités par CUVPOSA et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo dans l'étude 1

	CUVPOSA (N = 20) n (%)	Placebo (N = 18) n (%)
Sécheresse de la bouche	8 (40 %)	2 (11 %)
Vomissements	8 (40 %)	2 (11 %)
Constipation :	7 (35 %)	4 (22%)
Bouffées vasomotrices	6 (30 %)	3 (17 %)
Céphalées	3 (15 %)	1 (6 %)
Rétention urinaire	3 (15 %)	0
Accélération du rythme cardiaque	2 (10 %)	1 (6 %)

Les effets indésirables apparaissant chez \leq 5 % des sujets traités par CUVPOSA et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo dans l'étude 1 comprenaient les effets suivants : distension abdominale, agitation, lèvres sèches, peau sèche, dyspepsie, excitabilité, flatulence, irritabilité, congestion nasale, sécheresse nasale et sinusite.

Étude 2 : étude d'innocuité en ouvert de 24 semaines

Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte d'une durée de 6 mois pour évaluer l'innocuité de CUVPOSA chez 137 patients âgés de 3 à 18 ans atteints de sialorrhée (chronique modérée à grave) et d'infirmité motrice cérébrale ou d'autres affections neurologiques. Tous les patients ont été traités par CUVPOSA selon un schéma posologique comparable à celui précédemment décrit pour l'étude 1. Les critères de sélection des patients étaient aussi similaires à ceux de l'étude 1. L'âge moyen était de 11 ans (intervalle : 3 à 18 ans), et 56 % des patients étaient de sexe masculin. Au total, 103 (75 %) des patients ont terminé l'étude, et parmi les 25 % qui ont abandonné, 19 patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables (14 %). Environ 10 % des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables graves; cependant, aucun lien de causalité avec CUVPOSA n'a été clairement établi.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : Constipation, bouche sèche, vomissements, bouffées vasomotrices, dysurie, diarrhée, épistaxis, rétention urinaire, sécheresse des lèvres et diminution du débit urinaire.

Les effets indésirables du médicament moins fréquents déterminés au cours d'un essai clinique (< 2 % des patients recevant CUVPOSA) dans l'étude 2, une étude ouverte de 24 semaines, sont présentés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie

Affections gastro-intestinales : Distension abdominale, douleur abdominale, lèvres gercées, hauts-le-cœur, gêne gastrique, langue sèche

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Irritabilité, douleur

Infections et infestations : Pneumonie, infection de la trachéostomie, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire

Investigations : Augmentation de l'alanine aminotransférase, bactéries urinaires, diminution de l'albumine sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation du cholestérol sanguin, diminution de la saturation en oxygène

Troubles du métabolisme et de la nutrition Déshydratation

Affections du système nerveux Convulsions, dysgueusie, céphalées, nystagmus, somnolence

Affections psychiatriques : Comportement anormal, agressivité, pleurs, troubles du contrôle des impulsions, gémissements, altération de l'humeur, agitation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques, congestion nasale, sécheresse nasale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peau sèche, prurit, éruption cutanée

Affections vasculaires : Pâleur

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments affectés par la diminution du temps de transit gastro-intestinal

Le glycopyrrolate réduit le temps de transit gastro-intestinal, ce qui peut affecter la libération de certains médicaments à libération retardée ou contrôlée.

- Le passage de comprimés de chlorure de potassium à travers le tractus gastro-intestinal peut être arrêté ou retardé par la co-administration de glycopyrrolate. Les formes pharmaceutiques solides de chlorure de potassium sont contre-indiquées [voir *Contre-indications* (4)].
- La concentration sérique et l'action de la digoxine administrée sous forme de comprimés à dissolution lente peuvent augmenter lorsqu'elle est administrée avec du glycopyrrolate. Surveiller les patients recevant de la digoxine à dissolution lente pour détecter une potentialisation de l'action de la digoxine si le glycopyrrolate est co-administré régulièrement. Envisager l'utilisation d'autres formes pharmaceutiques orales de digoxine (par exemple un élixir ou des gélules).

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être augmentée par le glycopyrrolate

La co-administration du glycopyrrolate peut entraîner une augmentation de la concentration de certains médicaments.

- La biodisponibilité de l'aténolol peut être augmentée avec la co-administration du glycopyrrolate. Surveiller de près les patients pour détecter des signes/symptômes de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques excessif (par exemple baisse de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle, bronchoconstriction). Une diminution de la dose d'aténolol peut être nécessaire.
- La concentration plasmatique de la metformine peut être augmentée avec la co-administration de glycopyrrolate, ce qui accroît les effets pharmacologiques et toxiques de la metformine. Surveiller la réponse clinique à la metformine lors de l'administration concomitante de glycopyrrolate; envisager une réduction de la dose de metformine si cela est justifié.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être diminuée par le glycopyrrolate

La co-administration du glycopyrrolate peut entraîner une diminution de la concentration de certains médicaments.

- La concentration sérique d'halopéridol peut être diminuée en cas de co-administration avec le glycopyrrolate, ce qui entraîne une aggravation des symptômes schizophréniques et le développement d'une dyskinésie tardive. Surveiller étroitement les patients pour détecter les signes et symptômes de réduction de la réponse clinique à l'halopéridol lorsque l'usage concomitant ne peut pas être évité.
- L'effet thérapeutique de la lévodopa peut être réduit par l'administration concomitante de glycopyrrolate. Envisager d'augmenter la dose de lévodopa.

Médicaments susceptibles d'augmenter l'effet du glycopyrrolate

- Les agents anticholinergiques peuvent accentuer l'effet anticholinergique du glycopyrrolate. Surveiller étroitement les patients pour détecter des effets

anticholinergiques excessifs.

- Les effets anticholinergiques du glycopyrrolate peuvent être potentialisés par l'administration concomitante d'amantadine. Envisager de diminuer la dose de glycopyrrolate pendant la co-administration de l'amantadine.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent accroître l'effet anticholinergique et hypotenseur orthostatique du glycopyrrolate. Surveiller soigneusement la survenue d'une hypotension orthostatique à l'instauration ou à l'augmentation de la dose d'IMAO chez les patients recevant du glycopyrrolate. L'augmentation graduelle de la dose d'IMAO peut aider à prévenir les effets hypotenseurs. Un retour rapide de la tension artérielle à sa valeur initiale est souvent observé lors de la diminution de la dose ou de l'interruption de l'administration de l'IMAO.

Cannabinoïdes (dronabinol, nabilone)

Le glycopyrrolate peut accentuer la tachycardie induite par les cannabinoïdes. Surveiller de près l'état cardiovasculaire.

Interactions médicament-aliment

La présence de nourriture riche en graisse réduit la biodisponibilité orale de CUVPOSA s'il est ingéré peu de temps après un repas. On préconise donc la prise de CUVPOSA au moins une heure avant ou deux heures après les repas (voir **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les analyses de laboratoire n'ont pas été étudiés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

CUVPOSA doit être mesuré et administré avec un instrument de mesure précis.

Instaurer le traitement à la dose de 0,02 mg/kg par voie orale trois fois par jour et augmenter la dose par paliers de 0,02 mg/kg tous les 5-7 jours en fonction de la réponse thérapeutique et des effets indésirables. La dose maximale recommandée est de 0,1 mg/kg trois fois par jour sans dépasser 1,5-3 mg par dose sur la base du poids. Pour plus de détails, voir le tableau 2.

Le patient doit être pesé régulièrement (particulièrement les enfants plus jeunes) pour s'assurer que la dose reçue ne dépasse la dose maximum autorisée indiquée dans le tableau 2. Si le poids diminue jusqu'à faire passer le patient dans une catégorie de poids inférieure, la dose peut devoir être ajustée en conséquence.

Pendant la période d'ajustement de la dose de quatre semaines, la dose peut être augmentée

suivant le schéma d'ajustement posologique recommandé tout en s'assurant que les effets indésirables anticholinergiques sont tolérables. Avant chaque augmentation de la dose, vérifier la tolérabilité de la dose actuelle avec l'aidant du patient.

CUVPOSA doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après les repas.

La présence de nourriture riche en graisse réduit la biodisponibilité orale de CUVPOSA s'il est ingéré peu de temps après un repas (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 2 - Schéma d'ajustement posologique recommandé (chaque dose devant être administrée trois fois par jour)

Poids		Niveau de dose 1		Niveau de dose 2		Niveau de dose 3		Niveau de dose 4		Niveau de dose 5	
kg	lb	(~0,02 mg/kg)		(~0,04 mg/kg)		(~0,06 mg/kg)		(~0,08 mg/kg)		(~0,1 mg/kg)	
13-17	27-38	0,3 mg	1,5 mL	0,6 mg	3 mL	0,9 mg	4,5 mL	1,2 mg	6 mL	1,5 mg	7,5 mL
18-22	39-49	0,4 mg	2 mL	0,8 mg	4 mL	1,2 mg	6 mL	1,6 mg	8 mL	2,0 mg	10 mL
23-27	50-60	0,5 mg	2,5 mL	1,0 mg	5 mL	1,5 mg	7,5 mL	2,0 mg	10 mL	2,5 mg	12,5 mL
28-32	61-71	0,6 mg	3 mL	1,2 mg	6 mL	1,8 mg	9 mL	2,4 mg	12 mL	3,0 mg	15 mL
33-37	72-82	0,7 mg	3,5 mL	1,4 mg	7 mL	2,1 mg	10,5 mL	2,8 mg	14 mL	3,0 mg	15 mL
38-42	83-93	0,8 mg	4 mL	1,6 mg	8 mL	2,4 mg	12 mL	3,0 mg	15 mL	3,0 mg	15 mL
43-47	94-104	0,9 mg	4,5 mL	1,8 mg	9 mL	2,7 mg	13,5 mL	3,0 mg	15 mL	3,0 mg	15 mL
≥ 48	≥ 105	1,0 mg	5 mL	2,0 mg	10 mL	3,0 mg	15 mL	3,0 mg	15 mL	3,0 mg	15 mL

Insuffisance rénale

CUVPOSA doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux, et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, *Populations particulières et états pathologiques*, Insuffisance rénale).

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée depuis moins de deux heures, il faut prendre immédiatement la dose oubliée, sauf si un repas a été consommé dans les deux dernières heures ou si un repas sera consommé dans l'heure suivante. Si une dose a été oubliée depuis plus de deux heures, il faut sauter la dose et reprendre selon l'horaire d'administration habituel.

SURDOSAGE

Parce que le glycopyrrolate est une amine quaternaire qui ne franchit pas facilement la barrière hémato-encéphalique, les symptômes de surdosage de glycopyrrolate sont généralement de nature plus périphérique que centrale par rapport à d'autres agents anticholinergiques. En cas de

surdosage accidentel, le traitement peut inclure les mesures suivantes :

- Maintenir les voies respiratoires ouvertes, fournir une ventilation si nécessaire.
- Prendre en charge tout état aigu comme l'hyperthermie, le coma et/ou les convulsions de la façon appropriée, et prendre en charge les mouvements myocloniques (saccadés) ou la choréoathétose, qui peuvent conduire à une rhabdomyolyse dans certains cas de surdosage anticholinergique.
- Administrer une anticholinestérase avec ammonium quaternaire telle que la néostigmine pour aider à atténuer les effets anticholinergiques périphériques tels que l'iléus induit par action anticholinergique.
- Administrer du charbon activé par voie orale, selon le cas.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le glycopyrrolate est un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine qui sont situés sur certains tissus périphériques, notamment les glandes salivaires. Le glycopyrrolate réduit indirectement le débit salivaire en empêchant la stimulation de ces récepteurs. Comme le glycopyrrolate est un composé comportant un ammonium quaternaire, il ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Les effets du glycopyrrolate sont ainsi probablement plus périphériques que centraux par rapport à ceux d'autres agents anticholinergiques.

Pharmacodynamique

Le glycopyrrolate inhibe l'action de l'acétylcholine sur les glandes salivaires, réduisant ainsi l'ampleur de la salivation.

Aucun effet significatif de CUVPOSA n'a été observé sur l'électrocardiogramme dans les études de phase 3, à l'exception d'une augmentation cliniquement pertinente (10 bpm) de la fréquence cardiaque observée. Les données ne suggèrent pas que le glycopyrrolate pourrait être associé à une augmentation cliniquement marquée de la durée de l'intervalle QTc

Pharmacocinétique

Absorption : Dans une étude parallèle portant sur des enfants (n = 6 par groupe) âgés de 7 à 14 ans en chirurgie intraoculaire, les sujets ont reçu comme prémédication du glycopyrrolate soit en intraveineuse (IV) ou par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne des comprimés de glycopyrrolate administrés par voie orale a été faible (environ 3 %) et très variable d'un sujet à l'autre (plage de 1,3 à 13,3 %). Un profil similaire de biodisponibilité relative faible et variable est observé chez les adultes.

La C_{max} moyenne après l'administration de la solution orale à jeun a été de 0,318 ng/mL et l'ASC_{0-T} moyenne a été de 1,74 ng·h/mL. Le temps moyen pour atteindre la concentration plasmatique maximale de CUVPOSA a été de 3,1 heures, et la demi-vie plasmatique moyenne a

été de 3,0 heures.

Chez les adultes en bonne santé, un repas riche en matières grasses a influencé de manière significative l'absorption de la solution orale de glycopyrrolate (10 mL, 1 mg/5 mL). La C_{max} moyenne lorsqu'un repas riche en graisses avait été pris était environ 74 % inférieure à la C_{max} observée à jeun. De même, l' ASC_{0-T} moyenne a été réduite d'environ 78 % par la prise d'un repas riche en graisses comparativement à l' ASC_{0-T} à jeun. La prise d'un repas riche en graisses réduit considérablement la biodisponibilité orale de CUVPOSA. Par conséquent, CUVPOSA doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après les repas. Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart type) sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 - Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart-type) pour CUVPOSA, à jeun et non à jeun, chez les adultes en bonne santé pour une dose unique de 2 mg (10 mL)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_{0-T} (ng·h/mL)	ASC_{0-inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
À jeun (n = 37)	0,318 \pm 0,190	3,10 \pm 1,08	1,74 \pm 1,07	1,81 \pm 1,09	3,0 \pm 1,2
Non à jeun (n = 36)	0,084 \pm 0,081	2,60 \pm 1,12	0,38 \pm 0,14	0,46 \pm 0,13*	3,2 \pm 1,1*

*n = 35

Distribution : Après l'administration IV, le glycopyrrolate a un volume de distribution moyen chez les enfants âgés de 1 à 14 ans d'environ 1,3 à 1,8 L/kg, avec une plage de 0,7 à 3,9 L/kg. Chez les adultes âgés de 60 à 75 ans, le volume de distribution était plus faible (0,42 L/kg \pm 0,22).

Métabolisme : Chez les patients adultes qui ont subi une chirurgie pour une cholélithiase et qui ont reçu une seule dose de glycopyrrolate traité en IV, environ 85 % de la radioactivité totale a été excrétée dans l'urine et < 5 % était présente dans le drainage de la bile par drain de Kehr. Dans l'urine et la bile, > 80 % de la radioactivité correspondaient au médicament inchangé. Ces données suggèrent qu'une faible proportion de glycopyrrolate IV est excrétée sous la forme d'un ou de plusieurs métabolites.

Élimination : Environ 65 à 80 % de la dose de glycopyrrolate IV a été éliminée sous forme inchangée dans l'urine chez les adultes. Dans deux études, après l'administration intraveineuse chez des enfants âgés de 1 à 14 ans, les valeurs moyennes de clairance variaient entre 1,01 et 1,41 L/kg/h (plage de 0,32 à 2,22 L/kg/h). Chez les adultes, les valeurs de clairance après l'administration IV étaient de 0,54 \pm 0,14 L/kg/h.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : La pharmacocinétique du glycopyrrolate n'a pas été caractérisée chez les personnes âgées.

Sexe : L'analyse pharmacocinétique de population chez des adultes et des enfants ayant reçu du glycopyrrolate par voie intraveineuse ou par voie orale n'a montré aucun effet du sexe sur la

clairance du glycopyrrolate ni sur l'exposition systémique.

Race : La pharmacocinétique du glycopyrrolate selon la race n'a pas été caractérisée.

Insuffisance hépatique : Le glycopyrrolate est en grande partie éliminé par voie rénale. La pharmacocinétique du glycopyrrolate n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Dans une étude, du glycopyrrolate à 4 mcg/kg a été administré en IV à des patients urémiques subissant une chirurgie de transplantation rénale. L'ASC moyenne (10,6 mcg.h/L), la clairance plasmatique moyenne (0,43 L/h/kg) et l'excrétion urinaire moyenne sur 3 heures (0,7 %) du glycopyrrolate étaient significativement différentes de celles chez les patients témoins (3,73 mcg.h/L, 1,14 L/h/kg et 50 %, respectivement). Ces résultats suggèrent que l'élimination du glycopyrrolate est gravement altérée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. CUVPOSA doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux, et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température comprise entre 15 et 25 °C. Jeter 60 jours après l'ouverture du flacon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CUVPOSA est disponible en solution orale dosée à 1 mg/5 mL, limpide et à l'arôme de cerise, dans un flacon opaque de 473 mL (16 oz) en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture en polypropylène blanc.

Chaque mL de la solution orale contient 0,2 mg de glycopyrrolate.

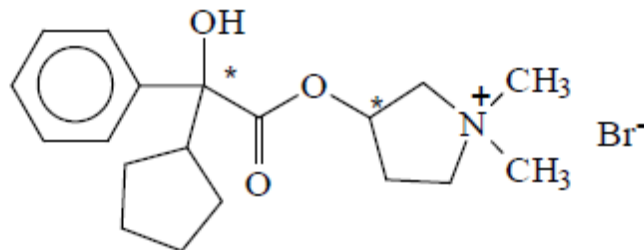
Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, glycérine, méthylparaben, arôme naturel et artificiel de cerise, propylèneglycol, propylparaben, eau purifiée, saccharine sodique, citrate de sodium, solution de sorbitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Glycopyrrolate, n° CAS 596-51-0
Bromure de glycopyrronium, n° CAS 51186-83-5
- Nom chimique : Pyrrolidinium, 3-[(SR)-(cyclopentylhydroxyphénylacétyl)oxy]-1,1-diméthyl-, [RS-] bromure
(RS)-[3-(SR)-Hydroxy-1,1-diméthylpyrrolidinium bromure] α -cyclopentylmandélate
(3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phénylacétyl)oxy]-1,1-diméthylpyrrolidinium bromure
- Formule moléculaire : C₁₉H₂₈BrNO₃
- Masse moléculaire : 398,33
- Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le glycopyrrolate est une poudre cristalline blanche et inodore. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Deux atomes asymétriques de carbone sont présents dans la molécule de glycopyrrolate; il existe donc quatre isomères optiques. Le glycopyrrolate produit est représenté par la paire d'énantiomères (R,S)-(S,R) ou le composé *thréo*.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 4 - Résumé de la conception de l'essai clinique et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (tranche)	Sexe
1	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par placebo	CUVPOSA 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1 mg/kg/dose (1 mg/5 mL) ou placebo TID; voie orale; 8 semaines	n = 38	10 (3-23)	22 H; 16 F

F = Femme; H = Homme; TID = Trois fois par jour

CUVPOSA a été évalué dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, de huit semaines sur la maîtrise de la sialorrhée chez les enfants. L'étude a recruté 38 sujets âgés de 3 à 23 ans, parmi lesquels 36 sujets étaient âgés de 3 à 16 ans et deux patients avaient plus de 16 ans. La sialorrhée problématique était définie comme une sialorrhée en l'absence de traitement rendant leurs vêtements humides la plupart des jours (environ cinq à sept jours par semaine). Les doses du médicament à l'étude ont été ajustées sur une période de 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale en commençant à 0,02 mg/kg trois fois par jour et en augmentant les doses par paliers d'environ 0,02 mg/kg trois fois par jour tous les 5-7 jours, sans dépasser la plus faible des deux doses suivantes : une dose d'environ 0,1 mg/kg trois fois par jour ou une dose de 3 mg trois fois par jour.

Les sujets ont été évalués sur l'échelle à 9 points *Teacher's Drooling Scale* modifiée (TDSm), qui est présentée ci-dessous.

Échelle *Teacher's Drooling Scale* modifiée

- 1 = Sec : ne bave jamais
- 2 = Légère : seules les lèvres sont humides; occasionnellement
- 3 = Légère : seules les lèvres sont humides; fréquemment
- 4 = Modérée : lèvres et menton humides; occasionnellement
- 5 = Modérée : lèvres et menton humides; fréquemment
- 6 = Grave : bave au point que les vêtements deviennent humides; occasionnellement
- 7 = Grave : bave au point que les vêtements deviennent humides; fréquemment
- 8 = Profuse : vêtements, mains, plateau et objets sont humides; occasionnellement
- 9 = Profuse : vêtements, mains, plateau et objets sont humides; fréquemment

Les évaluations sur l'échelle TDSm ont été consignées par les parents et les aidants 3 fois par jour environ deux heures après la dose, aux jours d'évaluation pendant la période de référence avant le traitement, et aux semaines 2, 4, 6 et 8 du traitement.

Résultats de l'étude

L'affection sous-jacente de 75 % des patients était une infirmité motrice cérébrale. Les répondeurs ont été définis comme les sujets obtenant une réduction d'au moins 3 points du score moyen quotidien sur la TDSm entre la période de référence et la semaine 8. La proportion de répondeurs a été plus importante dans le groupe recevant CUVPOSA que dans le groupe recevant le placebo. Voir le tableau 5.

Tableau 5 - Pourcentage de répondeurs à la semaine 8

Groupe CUVPOSA (n = 20)	Groupe Placebo (n = 18)
15/20 (75 %)	2/18 (11 %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique chez l'animal

Une seule dose IV de glycopyrrolate (5 mcg/kg) a réduit sensiblement (d'environ 50 %) la sécrétion salivaire stimulée par la méthacholine chez le chien anesthésié. Dans cette étude, la méthacholine intraveineuse (IV) (11 µg/kg) a été administrée une fois toutes les 10 minutes pendant 50 minutes après une seule injection IV de glycopyrrolate.

Pharmacocinétique chez l'animal

Des études de pharmacocinétique et de métabolisme ont été menées chez la souris, le rat, le chien et le chat en utilisant du glycopyrrolate radiomarqué (¹⁴C-glycopyrrolate). La biodisponibilité orale du glycopyrrolate était faible, la plus grande partie de la radioactivité (80 %) étant excrétée dans les selles. Une quantité infime de glycopyrrolate a traversé la barrière hémato-encéphalique ou le placenta, ce qui est cohérent avec la structure à ammonium quaternaire. Les principales voies métaboliques semblent être l'hydroxylation et l'oxydation. Lors d'une administration intraveineuse ou intramusculaire, l'excrétion de la radioactivité a été plus importante dans l'urine que dans les selles. Sur la base des pics observés dans le plasma et l'excrétion urinaire, il semble y avoir une recirculation entéro-hépatique de la radioactivité.

Pharmacologie humaine

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

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

L'administration orale, intrapéritonéale ou intraveineuse unique de glycopyrrolate à des souris, des rats, des lapins et des chiens a été associée à une activité muscarinique (anticholinergique) typique se traduisant par une mydriase, une cycloplégie (paralysie du muscle ciliaire) et une xérostomie (sécheresse de la bouche). Chez les lapins, tous ont présenté une mydriase, une tachycardie et une prostration. À des doses élevées, on a observé les manifestations significatives supplémentaires suivantes : hypoactivité, hypersensibilité, gêne respiratoire, tremblements,

convulsions et mort.

Tableau 6 -Toxicité aiguë du glycopyrrolate

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	550
	IV	14.7
	IP	107
	IP	112
Rat	Orale	1150
	Orale	1280
	IV	14.6
	IP	196
Lapins	IV	25
Chiens	IV	15-30

IP = intrapéritonéale; IV = intraveineuse; DL₅₀ = dose létale 50

Tableau 7 - Toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Principaux résultats
14 jours	Souris, CD-1	Gavage oral	0, 30, 60, 120, 250, 500	Des manifestations cliniques graves, une perte de poids néfaste et une mortalité ont été observées à 500 mg/kg/jour. Les résultats associés au produit à l'étude dans les groupes recevant 250 et 500 mg/kg/jour comprenaient la maigreur, l'atonie dermique, la baisse de défécation et les extrémités froides au toucher. Une fermeture partielle des yeux, cohérente avec une dilatation des pupilles, a été observée chez les mâles du groupe recevant 500 mg/kg/jour. Une substance jaune et/ou brune a été observée sur divers endroits du corps des mâles et des femelles du groupe recevant 500 mg/kg/jour. Pupilles dilatées dans tous les groupes traités.
13 semaines	Souris, CD-1	Gavage oral	0, 30, 100 et 300	La mortalité s'est produite à 100 et à 300 mg/kg. Les signes cliniques chez les animaux morts/euthanasiés in extremis comprenaient les suivants : perturbation de l'équilibre, tremblements intermittents, hypoactivité, prostration, maigreur, atonie dermique, pâleur du corps/des extrémités, hypothermie, ptosis, respiration anormale, région abdominale gonflée, selles molles, diminution de défécation et/ou substance jaune sur le corps. Piloérection dans tous les groupes traités. Une dilatation des pupilles et une réduction du poids corporels proportionnelles à la dose ont été observées dans tous les groupes traités. Modifications histopathologiques de la glande salivaire (hypertrophie des cellules acineuses), des tissus du nez

				(dégénérescence, exsudat, inflammation), de la gencive (ulcération, inflammation) à ≥ 100 mg/kg/j et de la glande de Harder (augmentation de la porphyrine) à ≥ 30 mg/kg/j.
14 jours	Rats Sprague Dawley	Gavage oral	0, 60, 120, 250, 500, 1000	La mortalité s'est produite à 1000 mg/kg/jour. Dilatation des pupilles et diminution du poids corporel dans tous les groupes recevant le produit testé. Gain de poids faible et/ou perte de poids, faible consommation alimentaire, observations cliniques de fermeture partielle des yeux, atonie dermique, corps froid au toucher, râles, halètement, gêne respiratoire, selles molles, diminution de la défécation et substance jaune/brune sur le corps à 500 et à 1000 mg/kg/jour, piloérection à 1000 mg/kg/jour.
13 semaines	Rats Sprague Dawley	Gavage oral	0, 40, 120 et 360	Dilatation des pupilles et diminution du poids corporel dans tous les groupes recevant le produit testé, augmentation légère de la fréquence de matière rouge autour des yeux dans le groupe à 360 mg/kg/jour, râles à 120 et 360 mg/kg/jour. Nombre absolu moyen de monocytes légèrement plus élevé, volume total d'urine plus élevé avec une gravité spécifique urinaire, une osmolalité et un taux de créatine moyens plus faibles à 360 mg/kg/jour. Les modifications histopathologiques comprenaient une inflammation aiguë de minime à légère dans les tissus du nez, du larynx, du pharynx à 120 et 360 mg/kg/jour, des abcès des ganglions lymphatiques mésentériques ou mandibulaires à 360 mg/kg/jour, une atteinte des glandes salivaires mandibulaires (hypertrophie des cellules acineuses) à 120 et 360 mg/kg/jour et des glandes de Harder à toutes les doses (augmentation de la porphyrine); DSENO= 40 mg/kg/jour.

DSENO= Dose sans effet nocif observable

Carcinogénèse et mutagenèse

Le glycopyrrolate n'a pas été carcinogène chez la souris pour des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (la marge d'innocuité était de 5,1 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]), ou le rat pour des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (la marge d'innocuité était de 21 fois la DMRH).

Chez les rats mâles, bien qu'il y ait eu une augmentation notable des adénomes thyroïdiens à cellules claires, aucune tendance à une relation dose-réponse linéaire n'a été observée, les adénomes à cellules claires n'étaient pas localement invasifs et aucune métastase n'a été rapportée. D'autre part, aucun rat n'est mort des conséquences d'une tumeur à cellules claires dans l'étude. Enfin, on sait que l'incidence de tumeurs à cellules claires spontanées est élevée

chez les rats vieillissants, ce qui n'est pas le cas chez l'humain. Par conséquent, le glycopyrrolate ne représente pas un risque carcinogène significatif pour l'humain dans les conditions d'utilisation clinique proposées.

Le glycopyrrolate n'a pas induit d'effets génotoxiques dans l'épreuve de mutagenicité d'Ames, dans l'épreuve d'aberration chromosomique des lymphocytes humains ni dans l'épreuve du micronoyau.

Reproduction et tératologie

On a évalué les effets du glycopyrrolate sur la fertilité ou la fonction reproductive générale chez les rats. Les rats des deux sexes ont reçu du glycopyrrolate à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour par gavage oral (environ 50 fois la DMRH). Aucun effet du traitement sur la fertilité ou les paramètres de reproduction des deux sexes n'a été observé dans cette étude.

L'administration orale quotidienne de glycopyrrolate à 50, 200 et 400 mg/kg/jour à des rates gravides pendant l'organogenèse a entraîné une toxicité maternelle à toutes les doses, une diminution du poids corporel du fœtus à 200 et 400 mg/kg/jour et des retards dans l'ossification et une mortalité embryofœtale à 400 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité développementale était de 50 mg/kg/jour (environ 25 fois la DMRH).

Dans une deuxième étude, des doses de 50, 200 et 400 mg/kg/jour de glycopyrrolate administrées par voie orale une fois par jour à des rates gravides ont été associées à une toxicité maternelle et à une réduction significative du poids corporel des nouveau-nés, qui a persisté pendant la période d'allaitement et jusqu'à environ 6 à 11 semaines dans la période postnatale. La réduction du poids corporel a été observée avec toutes les doses. La DSENO maternelle et développementale était inférieure à 50 mg/kg/jour. Des doses maternelles de glycopyrrolate jusqu'à 400 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet négatif sur le développement de la génération F1, notamment aucun effet sur la batterie de tests d'observation fonctionnelle, la mémoire et l'apprentissage, et la capacité de produire une génération F2.

Chez les lapines ayant reçu jusqu'à 1 mg/kg par voie intraveineuse pendant l'organogenèse, aucun effet indésirable sur le développement fœtal n'a été observé même lorsqu'une toxicité maternelle a été notée. La DSENO du glycopyrrolate pour le développement embryofœtal chez le lapin est évaluée à 1,0 mg/kg/jour (environ 1,1 fois la DMRH).

RÉFÉRENCES

1. Ali-Melkkila T, Kaila T, Kanto J. Glycopyrrolate : pharmacokinetics and some pharmacodynamic findings. *Anaesthesiol Scand* 1989; 33:513-517.
2. Ali-Melkkila T, Kaila T, Kanto J, Iisallo E. Pharmacokinetics of glycopyrronium in parturients. *Anaesthesia* 1990;45:634-637.
3. Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K, Use of Glycopyrrolate and Other Anticholinergic Medications for Sialorrhea in Children with Cerebral Palsy. *Clin Pediatr*, 1998; 37: 485-490.
4. Blasco PA, Stansbury JCK, Glycopyrrolate Treatment of Chronic Drooling. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996; 150: 932-935.
5. Franko BV, Alphin RS, Ward JW et al. Pharmacodynamic evaluation of glycopyrrolate in animals. *Ann NT Acad Sci* 1962; 99(1):131-149.
6. Franko BV, Ward JW, Gilbert DL, Woodard G. A condensed format for reporting toxicology data – results of studies on glycopyrrolate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 17: 361 – 365.
7. Kaltiala E, Penttila A, Vapaatalo H et al. The fate of intravenous [3H] glycopyrrolate in man. *J Pharm Pharmac* 1974; 26:352-354.
8. Kirvela M, Ali-Melkkila T, Kaila T et al. Pharmacokinetics of glycopyrronium in uremic patients. *Br J Anaesthesia* 1993; 71: 437-439.
9. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC et al. Treatment of Sialorrhea with Glycopyrrolate. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154: 1213-1218.
10. Omega Laboratories Ltd. Monographie de produit du glycopyrrolate pour injection. Avril 2012.
11. Rautakorpi P, Ali-Melkkila T, Kaila T et al. Pharmacokinetics of glycopyrrolate in children. *J Clin Anesth* 1994; 6:217-220.
12. Rautakorpi P, Manner T, Ali-Melkkila T et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of glycopyrrolate in children. *Pharmacol Toxicol* 1998; 83:132-134.
13. Stern LM, Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. *J Paediatr Child Health*, 1997; 33: 52-54
14. Zeller RS, Davidson J, Lee H-M et al. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag.* 2012; 8:25-32.
15. Zeller RS, Lee H-M, Cavanaugh PF et al. Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag.* 2012; 8:15-23.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS
Pr CUVPOSA^{MC}**

solution orale de glycopyrrolate

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à donner **CUVPOSA** à votre enfant et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de l'état médical de votre enfant et de son traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CUVPOSA**.

Pourquoi CUVPOSA est-il utilisé?

CUVPOSA est utilisé pour réduire l'écoulement de salive hors de la bouche causé par certains problèmes de santé. Il est destiné à être utilisé chez des patients âgés de 3 à 18 ans.

Comment CUVPOSA agit-il?

CUVPOSA réduit l'écoulement de salive. Cet effet est obtenu en bloquant des récepteurs sur les glandes qui produisent la salive.

Quels sont les ingrédients de CUVPOSA ?

Ingrédients médicinaux : Glycopyrrolate

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique, glycérine, méthylparaben, arôme naturel et artificiel de cerise, propylèneglycol, propylparaben, eau purifiée, saccharine sodique, citrate de sodium, solution de sorbitol

CUVPOSA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution orale, 1 mg/5 mL

Ne donnez pas CUVPOSA à votre enfant si :

- il est allergique au glycopyrrolate ou à l'un des autres ingrédients du produit;
- il a un problème à l'œil caractérisé par une pression trop élevée à l'intérieur de l'œil (glaucome);
- il présente un blocage du flot d'urine ou un flot d'urine à contre-courant depuis la vessie vers les uretères ou les reins;
- il a un blocage qui empêche la nourriture ou les liquides de passer à travers l'intestin grêle ou le gros intestin;
- il a une obstruction des intestins causée par une paralysie ou un affaiblissement des muscles

intestinaux;

- son état cardiovasculaire est instable;
- il a une colite ulcéreuse sévère avec ou sans autres problèmes intestinaux graves;
- il a une maladie qui provoque un affaiblissement et un épuisement des muscles volontaires;
- il prend un médicament par voie orale sous forme solide (p. ex. un comprimé) à base de chlorure de potassium.

Consultez votre professionnel de la santé avant de donner CUVPOSA à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé de votre enfant, notamment si votre enfant :

- a des problèmes d'estomac ou d'intestin, y compris la colite ulcéreuse;
- a des problèmes de constipation;
- a des problèmes de diarrhée;
- a des problèmes de thyroïde;
- fait de l'hypertension artérielle (haute pression sanguine);
- a des problèmes de cœur ou des battements de cœur anormaux;
- a une hernie hiatale avec reflux gastro-œsophagien (RGO);
- a des problèmes pour uriner;
- a d'autres affections médicales;
- est enceinte ou envisage de devenir enceinte. On ne sait pas si CUVPOSA peut nuire à un bébé à naître;
- allaite ou prévoit allaiter. On ne sait pas si CUVPOSA passe dans le lait maternel et si cela peut nuire au bébé;
- a des problèmes de rein;
- a des affections mentales mal maîtrisées et/ou des crises d'épilepsie.

Autres mises en garde à connaître :

CUVPOSA peut diminuer la capacité de votre enfant à transpirer. Votre enfant peut avoir excessivement chaud. Si votre enfant est dans des conditions où la température ambiante est très élevée, il peut avoir un coup de chaleur.

CUVPOSA peut provoquer une somnolence ou une vision floue. Votre enfant ne doit pas conduire une voiture ni faire fonctionner de la machinerie lourde. Votre enfant ne doit pas faire d'autres activités risquées pendant qu'il prend CUVPOSA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous donnez à votre enfant : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CUVPOSA :

- agents anticholinergiques (diphenhydramine, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques);
- amatandine;
- aténolol;
- cannabinoïdes (dronabinol, nabilone);
- digoxine;
- halopéridol;
- lévodopa;
- metformine;
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., le moclobémide, la phénelzine, la procarbazine, la rasagiline, la sélégiline, la tranylcypromine);
- chlorure de potassium sous formes pharmaceutiques orales et solides.

Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas certain si un médicament que votre enfant prend est l'un de ceux énumérés ci-dessus.

Comment donner CUVPOSA :

- Donnez le médicament 1 heure avant ou 2 heures après les repas.
- Donnez toujours le médicament à votre enfant exactement comme le médecin l'a prescrit. Ne changez pas la dose de CUVPOSA à moins que votre médecin ne vous dise de le faire.
- Versez la dose approximative dans un gobelet doseur spécialement gradué, puis utilisez une seringue orale pour mesurer précisément la bonne quantité de CUVPOSA. Les gobelets doseurs et les seringues orales sont disponibles dans la plupart des pharmacies.
N'INTRODUISEZ PAS de seringues orales dans le flacon.
- Si vous avez des questions sur la façon de mesurer la dose ou d'utiliser une seringue orale, demandez à votre pharmacien ou à votre médecin.
- Administrez la dose à l'aide de la seringue orale. Assurez-vous que votre enfant avale la dose.
- **Lavez la seringue et le gobelet doseur à fond à l'eau tiède après chaque utilisation.**
- **Toute portion non utilisée restant dans le gobelet doseur doit être jetée après chaque utilisation.**
- **La seringue et le gobelet doseur doivent être propres et secs avant chaque utilisation.**
- Jeter 60 jours après l'ouverture du flacon.

Dose habituelle :

Votre médecin vous indiquera la quantité de CUVPOSA (millilitres ou mL) à donner à votre enfant. La dose initiale habituelle est de 0,02 mg / kg par voie orale trois fois par jour. Votre médecin ajustera la dose au fil du temps en fonction de la réponse de votre enfant au traitement et des effets secondaires. La dose maximale recommandée est de 0,1 mg/kg trois fois par jour sans dépasser 1,5 - 3,0 mg (7,5 mL – 15 mL) par dose en fonction du poids.

Surdosage :

Si vous croyez que vous avez donné trop de CUVPOSA à votre enfant, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si votre enfant ne présente pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'administrer une dose de CUVPOSA à votre enfant et si :

- pas plus de 2 heures ne se sont écoulées depuis l'heure de l'administration habituelle, donnez immédiatement à votre enfant la dose oubliée, sauf si un repas a été consommé au cours des 2 dernières heures. Ne donnez aucun repas à votre enfant pendant l'heure qui suit la prise de la dose de CUVPOSA;
- plus de 2 heures se sont écoulées depuis l'heure de l'administration habituelle, ne donnez pas à votre enfant la dose oubliée. Administrez la prochaine dose suivant l'horaire régulier.

N'administrez pas à votre enfant deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CUVPOSA?

En prenant CUVPOSA, il est possible de ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir également **autres mises en garde à connaître**

Les effets secondaires les plus fréquents de CUVPOSA comprennent les suivants :

- sécheresse de la bouche.
- vomissements.
- constipation.
- rougeur du visage ou de la peau.
- maux de tête.
- difficulté à uriner, difficulté à commencer à uriner.
- battements de cœur rapides.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Constipation : <ul style="list-style-type: none"> • Effort important pour aller à la selle. • Selles moins fréquentes. • Impossibilité d'aller à la selle. • Ventre dur et volumineux. 		X	
COURANT Diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> • Cela peut être un des premiers symptômes de blocage intestinal. Cela est plus susceptible de se produire si votre enfant a eu une colostomie ou une iléostomie. 		X	
FRÉQUENCE INCONNUE Problèmes de contrôle de la température corporelle : <ul style="list-style-type: none"> • Peau chaude et rouge. • Diminution de la vigilance ou évanouissement. • Pouls rapide et faible. • Respiration rapide et peu profonde. • Fièvre. 		X	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à une température comprise en 15 et 25 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CUVPOSA, vous pouvez :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de [Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); sur le site Web du fabricant à l'adresse www.medexus.com, ou en téléphonant au 1-877-630-5674.

Le présent dépliant a été rédigé par Medexus Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 17 avril 2020