MENTIONS LÉGALES

TRELEGY ELLIPTA 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes
(furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol)
Poudre pour inhalation en récipient unidose

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Cf. rubrique *Effets indésirables* pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate).

Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umuméclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'uméclidiniumuméclidinium) et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate).

Excipient à effet notoire : chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydraté). Autre excipient : Stéarate de magnésium.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Poudre pour inhalation, en récipient unidose.
Poudre blanche dans un inhalateur gris clair (Ellipta) muni d'un couvercle beige et d'un compteur de doses.

INFORMATIONS CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (cf. rubrique *Propriétés pharmacodynamiques* pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations).

Posologie et mode d'administration :

Posologie

Adultes :

La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose.

En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle.

Populations spécifiques :

Patients âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf. rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*).

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf. rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*).

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf. rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacocinétiques*).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO.

Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

Instructions pour l'utilisation du dispositif :

a) Préparation de la dose à inhaler :

Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose.
Ne pas secouer l'inhalateur.
Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé.
Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien.

b) Comment prendre le médicament :

Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur.
Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation.

- Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.

Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement.
L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle.

c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche :

Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal.
Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge.

Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique *Précautions particulières d'élimination et manipulation*.

Contre-indications :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition qualitative et quantitative*.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Asthme :

Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients.

Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours).

Aggravation de la BPCO :

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

Bronchospasme paradoxal :

L'administration de furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin.

Effets cardiovasculaires :

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'uméclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilantérol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital.

Insuffisance hépatique :

La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée (cf. rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*).

Effets systémiques liés à la corticothérapie :

Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Pathologies associées :

Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyréotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes $bêta_2$-adrénergiques.

Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire, ou une infection chronique ou non traitée.

Activité anticholinergique :

Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent.

Pneumonie chez les patients présentant une BPCO :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Hypokaliémie :

Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation.

Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie (cf. rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*).

Hyperglycémie :

Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol aux doses cliniques sont considérées comme peu probables compte tenu des faibles concentrations plasmatiques obtenues après une administration par voie inhalée.

Interaction avec les bêta-bloquants :

Les bêta$_2$-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta$_2$-adrénergiques, comme le vilantérol. Si des bêta-bloquants sont nécessaires, il convient d'envisager des bêta-bloquants cardiosélectifs. La prudence est néanmoins requise en cas d'administration concomitante de bêta-bloquants sélectifs et non sélectifs.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 :

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont rapidement éliminés par un effet de premier passage hépatique important induit par l'enzyme CYP3A4.

La prudence est requise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ritonavir, cobicistat), en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilantérol, qui peut augmenter le risque d'effets indésirables. L'administration concomitante de ces produits doit par conséquent être évitée, sauf si les bénéfices l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter la survenue de réactions indésirables systémiques associées aux corticoïdes. Une étude en doses répétées a été réalisée chez des sujets volontaires sains recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol (184/22 microgrammes) et du kétoconazole (400 milligrammes, un puissant inhibiteur du CYP3A4). L'ASC $_{(0\text{-}24)}$ et la C_{max} moyennes du furoate de fluticasone ont respectivement été augmentées de 36 % et 33 %. L'augmentation de l'exposition systémique du furoate de fluticasone a été associée à une réduction de 27 % des moyennes pondérées du cortisol plasmatique des 24 heures. L'administration concomitante a augmenté l'ASC$_{(0\text{-}t)}$ et la C_{max} moyennes du vilantérol de respectivement 65 % et 22 %. L'augmentation de l'exposition systémique du vilantérol n'a pas entrainé d'augmentation de la fréquence cardiaque ou la kaliémie liée aux agonistes béta2.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6/le polymorphisme du CYP2D6 :

L'uméclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'uméclidinium a été évaluée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Il n'a pas été observé d'effet sur l'ASC ni sur la Cmax de l'uméclidinium administré à une dose 8 fois plus élevée que la dose thérapeutique. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'environ 1,3 fois a été observée à une dose 16 fois plus élevée, mais sans effet sur la C_{max} de l'uméclidinium. L'ampleur de ces variations permet de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou lorsqu'il est administré à des patients génétiquement déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents).

Interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P :

Le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol sont des substrats du transporteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Il n'a pas été observé d'effet du vérapamil sur la C_{max} de l'uméclidinium ou du vilantérol. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'environ 1,4 fois a été observée, mais sans effet sur l'ASC du vilantérol. L'ampleur de ces variations permet de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp. Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été conduite avec un inhibiteur de la P-gp spécifique et le furoate de fluticasone.

Autres antimuscariniques et agonistes bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action :

L'administration concomitante de Trelegy Ellipta avec d'autres antagonistes des récepteurs muscariniques de longue durée d'action ou des agonistes bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables (cf. rubriques *Effets indésirables* et *Surdosage*).

Hypokaliémie :

L'administration concomitante d'un traitement hypokaliémiant tels que les dérivés de la méthylxanthine, corticostéroïdes ou diurétiques non hyperkaliémiants peut potentialiser l'éventuel effet hypokaliémiant des agonistes bêta$_2$-adrénergiques et requiert par conséquent la plus grande vigilance (cf. rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données disponibles sur l'utilisation du furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol chez les femmes enceintes sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses qui ne sont pas cliniquement significatives (cf. rubrique *Données de sécurité préclinique*).

L'administration de Trelegy Ellipta au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

Le passage du furoate de fluticasone, de l'uméclidinium et du vilantérol, ou de leurs métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. D'autres corticostéroïdes, antagonistes muscariniques et agonistes bêta$_2$-adrénergiques ont cependant été détectés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Trelegy Ellipta devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité :

Il n'existe aucune donnée sur les effets du furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol sur la fertilité humaine. Des études menées chez l'animal indiquent que le furoate de fluticasone, l'uméclidinium ou le vilantérol n'ont aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles (cf. rubrique *Données de sécurité préclinique*).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %).

Liste tabulée des effets indésirables :

Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III.
La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFIL).

La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol (92/22 microgrammes) plus uméclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812).

La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT).

Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA.

La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures Bronchite Pharyngite Rhinite Sinusite Syndrome grippal Rhinopharyngite Candidose buccale et pharyngée Infection des voies urinaires	Fréquent
	Infection virale des voies respiratoires	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Troubles oculaires	Vision floue (cf. rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*)	Indéterminée
Troubles cardiaques	Tachyarythmie supraventriculaire Tachycardie Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Douleur oropharyngée	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Constipation	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale	Fréquent
	Fractures	Peu fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés :

Pneumonie :

Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO.

Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilantérol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association uméclidinium/vilantérol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association uméclidinium/vilantérol.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage :

Les effets probables d'un surdosage sont les signes et, symptômes ou les effets indésirables associés aux actions pharmacologiques de chaque substance active considérée individuellement (par exemple, syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, freinage surrénalien, diminution de la densité minérale osseuse, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie, arythmies, tremblements, céphalées, palpitations, nausées, hyperglycémie et hypokaliémie).

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage par Trelegy Ellipta. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique accompagné d'une surveillance adaptée.

L'utilisation de bêta bloquant cardiosélectif ne doit être envisagé qu'en cas d'effets de surdosage en vilantérol graves, préoccupants sur le plan clinique et ne répondant pas aux soins standards. Les bêta-bloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme.

Les traitements complémentaires éventuels seront adaptés en fonction du tableau clinique ou des éventuelles recommandations des centres anti-poison nationaux, si disponibles.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08.

Mécanisme d'action :

L'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol associe un corticostéroïde de synthèse, un anticholinergique de longue durée d'action et un agoniste bêta$_2$-adrénergique de longue durée d'action (ICS/LAMA/LABA) administrés par voie inhalée. Après inhalation, l'uméclidinium et le vilantérol exercent une action locale sur les voies aériennes respiratoires et entraine une bronchodilatation par des mécanismes distincts. Le furoate de fluticasone réduit l'inflammation.

Furoate de fluticasone :

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde exerçant une activité anti-inflammatoire puissante. Le mécanisme d'action du furoate de fluticasone sur les symptômes de la BPCO n'est pas connu. Les corticostéroïdes exercent une large activité sur plusieurs types de cellules (ex. éosinophiles, macrophages, lymphocytes) et sur les médiateurs de l'inflammation (ex. cytokines et chimiokines).

Uméclidinium :

L'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (également appelé anticholinergique). L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques des muscles lisses bronchiques. *In vitro*, la réversibilité de la fixation au sous-type de récepteur muscarinique M3 humain est lente. *In vivo*, la durée d'action est prolongée lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Vilantérol :

Le vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergique de longue durée d'action (LABA). Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, parmi lesquels le vilantérol, sont au moins en partie imputables à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire, enzyme catalysant la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique-3',5' (AMP cyclique). L'augmentation des taux d'AMP cyclique provoque le relâchement des muscles lisses bronchiques et une inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par diverses cellules, en particulier les mastocytes.

Effets pharmacodynamiques :

Électrophysiologie cardiaque :

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de l'intervalle QT avec l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol. Les études spécifiques de l'intervalle QT conduites avec les associations FF/VI et uméclidinium/vilantérol (UMEC/VI) n'ont pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT aux doses thérapeutiques de FF, UMEC et VI.

La revue centralisée des électrocardiogrammes (ECG) de 911 patients présentant une BPCO et exposés à l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol pendant 24 semaines maximum, et du sous-groupe de 210 patients exposés au produit pendant un maximum de 52 semaines, n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité de Trelegy Ellipta (92/55/22 microgrammes) administré une fois par jour a été évaluée chez des patients présentant une BPCO par le biais de deux études contrôlées versus comparateur actif, et d'une étude de non-infériorité. Ces trois études multicentriques, randomisées et en double-aveugle ont nécessité l'inclusion de patients symptomatiques (score CAT ≥10) et sous traitement quotidien pour leur BPCO depuis au moins trois mois avant leur entrée dans l'étude.

L'étude FULFIL (CTT116853) de 24 semaines (N = 1 810), incluant une phase d'extension jusqu'à 52 semaines dans un sous-groupe de patients (n=430), a comparé Trelegy Ellipta (92/55/22 microgrammes) à l'association budésonide/formotérol (BUD/FOR) à la dose de 400/12 microgrammes administrée deux fois par jour. Au moment de la sélection, le VEMS moyen après bronchodilatateurs était de 45 % de la valeur théorique, et 65 % des patients présentaient au moins un antécédent d'exacerbation modérée/sévère au cours de l'année précédente.

L'étude de 52 semaines IMPACT (CTT116855) (N=10 355) a comparé Trelegy Ellipta (92/55/22 microgrammes), l'association fluticasone furoate/vilantérol 92/22 microgrammes (FF/VI) et l'association uméclidinium/vilantérol 55/22 microgrammes (UMEC/VI). Au moment de la sélection, le VEMS moyen après bronchodilatateurs était de 46 % de la valeur théorique, et plus de 99 % des patients présentaient au moins un antécédent d'exacerbation modérée/sévère au cours de l'année précédente.

A l'inclusion, les traitements de la BPCO les plus fréquemment utilisés dans les études FULFIL et IMPACT étaient l'association ICS +LABA+LAMA (respectivement 28 % et 34 %), ICS+LABA (respectivement 29 % et 26 %), LAMA+LABA (respectivement 10 % et 8 %) et LAMA (respectivement 9 % et 7 %). Les patients concernés étaient susceptibles d'avoir reçu d'autres médicaments pour leur BPCO (exemple : mucolytiques ou antagonistes des récepteurs des leucotriènes).

L'étude de non-infériorité 200812, de 24 semaines (N=1 055), a comparé Trelegy Ellipta (92/55/22 microgrammes) et l'association FF/VI (92/22 microgrammes) plus UMEC (55 microgrammes), administrés une fois par jour en utilisant plusieurs inhalateurs chez des patients ayant des antécédents connus d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

Fonction pulmonaire :

Dans l'étude FULFIL, les effets bronchodilatateurs de Trelegy Ellipta se sont manifestés dès le premier jour de traitement et se sont maintenus tout au long des 24 semaines (les variations moyennes du VEMS à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale étaient de 90-222 mL à J1 et de 160-339 mL à S24). Une amélioration significative (p<0,001) de la fonction pulmonaire a été observée (définie comme la variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale) (voir tableau 1) et cette amélioration s'est maintenue dans le sous-groupe de patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 52).

Tableau 1. Evaluation du critère sur la fonction pulmonaire dans l'étude FULFIL

	Trelegy Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Différence de traitement (IC 95 %) Comparaison par rapport à BUD/FOR
VEMS résiduel (L) à S24, variation de la moyenne des MC par rapport à la valeur initiale (SE)[a]	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148 ; 0,194

VEMS= volume expiratoire maximal en 1 seconde ; L= litres ; MC=moindres carrés ; N= nombre dans la population en intention de traiter ; IC = intervalle de confiance ; [a] Différences statistiquement significatives entre les traitements pour FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR également observées aux autres moments définis pour l'évaluation (Semaines 2, 4 et 12).

Dans l'étude IMPACT, Trelegy Ellipta a significativement amélioré (p<0,001) la fonction pulmonaire par rapport aux associations FF/VI et UMEC/VI tout au long de la période de 52 semaines (voir tableau 2).

Tableau 2 – Evaluation du critère sur la fonction pulmonaire dans l'étude IMPACT

	Trelegy (N = 4 151)	FF/VI (N = 4 134)	UMEC/VI (N = 2 070)	Différence entre les traitements (IC 95 %)	
				Comparaison Trelegy vs. FF/VI	Comparaison Trelegy vs. UMEC/VI
VEMS résiduel (L) à S52, variation de la moyenne des MC par rapport à la valeur initiale (SE)[a]	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085 ; 0,109	0,054 0,039 ; 0,069

VEMS= volume expiratoire maximal en 1 seconde ; L= litres ; MC=moindres carrés ; SE= erreur type ; N= nombre dans la population en intention de traiter ; IC = intervalle de confiance ; [a] Différences statistiquement significatives entre les traitements pour FF/UMEC/VI vs, FF/VI et FF/UMEC/VI vs, UMEC/VI également observées aux autres moments définis pour l'évaluation (Semaines 4, 16, 28, et 40).

L'étude 200812 a mis en évidence la non-infériorité de Trelegy Ellipta par rapport aux traitements FF/VI+UMEC, administrés en utilisant deux inhalateurs séparés pour ce qui concerne l'amélioration du VEMS à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. La marge prédéfinie de non-infériorité était de 50 mL.

Exacerbations :

Dans l'étude IMPACT d'une durée de plus de 52 semaines, Trelegy Ellipta a significativement réduit (p<0,01) le taux annuel d'exacerbation modérée/sévère de 15% (IC 95 % ; 10 ; 20) comparé à l'association FF/VI (taux : 0,91 vs 1,07 évènements par patient/année) et de 25 % (IC 95 % ; 19 ; 30) comparé à l'association UMEC/VI (taux : 0, 91 vs 1,21 évènements par patient-année). Dans l'étude FULFIL, l'analyse des données recueillies sur une période allant jusqu'à 24 semaines a mis en évidence une réduction significative (p=0,002) du taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de 35 % (IC 95 % ; 14 ; 51) avec Trelegy Ellipta comparativement à l'association BUD/FOR.

Dans l'étude IMPACT, Trelegy Ellipta a significativement réduit le délai de survenue de la première exacerbation modérée/sévère ainsi que le risque d'exacerbation modérée ou sévère (p<0,001), mesuré par le délai de survenue de la première exacerbation, comparativement aux deux associations FFI/VI (14,8 % ; IC 95 % : 9 ,3 ; 19,9) et UMEC/VI (16,0 % ; IC 95 % : 9,4 ; 22,1). Dans l'étude FULFIL, le risque d'exacerbation modérée/sévère était significativement réduit avec Trelegy Ellipta comparativement à l'association BUD/FOR, pendant 24 semaines (33 % ; IC 95% : 12 ; 48 ; p=0,004).

Dans l'étude IMPACT, le taux annuel d'exacerbations sévères (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou dont l'issue a été fatale) était réduit de 13 % avec Trelegy Ellipta comparativement à l'association FF/VI (IC 95% : -1 ; 24 ; p=0,064). Le taux annuel d'exacerbations sévères était réduit de 34 % avec Trelegy Ellipta comparativement à l'association UMEC/VI (IC 95% : 22 ; 44 ; p<0,001).

Qualité de vie liée à la santé :

Trelegy Ellipta a significativement amélioré (p<0,001) la qualité de vie liée à l'état de santé, mesurée par le score total obtenu avec le questionnaire SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire), dans l'étude FULFIL (semaine 24) comparativement à BUD/FOR (-2,2 unités ; IC 95 % : -3,5 ; -1,0) comme dans l'étude IMPACT (semaine 52) comparativement à FF/VI (-1.8 unités ; IC 95 % : -2,4 ; -1,1) et UMEC/VI (-1.8 unités ; IC 95 % : -2,6 ; -1,0).

Une amélioration cliniquement significative (score total du SGRQ) a été observée chez un pourcentage plus élevé de patients recevant Trelegy Ellipta à la semaine 24 dans l'étude FULFIL, par rapport au bras BUD/FOR (respectivement 50 % et 41 %) avec un odds ratio réponse contre non-réponse de 1,41 (IC 95 % : 1,16 ; 1,70). Il en était de même à la semaine 52 dans l'étude IMPACT, comparativement aux bras FF/VI et UMEC/VI, avec un pourcentage de réduction respectivement de 42 %, 34 % et 34 % avec des odds ratio respectivement de 1,41 (IC 95 % : 1,29 ; 1,55) contre FF/VI et de 1,41 (IC 95 % : 1 ,26 ; 1,57) contre UMEC/VI. Toutes les comparaisons entre les différents traitements étaient statistiquement significatives (p<0,001).

Dans l'étude FULFIL, la proportion de patients répondeurs (selon un score d'évaluation des symptômes de la BPCO (CAT) défini à un minimum de 2 unités en deçà de la valeur initiale) à la semaine 24 était significativement plus élevée (p<0,001) chez les patients recevant Trelegy Ellipta que chez les patients recevant BUD/FOR (53 % vs 45 % ; odds ratio 1,44 ; IC 95 % : 1,19 ; 1,75). Dans l'étude IMPACT, la proportion de patients répondeurs à la semaine 52 (score CAT) était significativement plus élevée (p<0,001) chez les patients recevant Trelegy Ellipta que chez les patients recevant FF/VI (37 % ; odds ratio 1,24 ; IC 95 % : 1,14 ; 1,36) et UMEC/VI (36 % ; odds ratio 1,28 ; IC 95 % : 1,15 ; 1,43).

Soulagement des symptômes :

L'essoufflement a été mesuré en fonction du score focal de dyspnée TDI (Indice de Dyspnée Transitoire) à la semaine 24 dans l'étude FULFIL et à la semaine 52 dans l'étude IMPACT (sous-groupe de patients, n=5 058). Dans l'étude FULFIL, la proportion de patients répondeurs selon le score de dyspnée TDI (défini à 1 unité minimum) était significativement plus élevée (p<0,001) dans le bras Trelegy Ellipta que dans le bras BUD/FOR (61 % vs 51% ; OR 1.61 ; IC 95 % : 1,33 ; 1,95). Dans l'étude IMPACT, la proportion de patients répondeurs était également significativement plus élevée (p<0,001) dans le bras Trelegy Ellipta (36 %) que dans le bras FF/VI (29 % ; OR 1,36 ; IC 95 % : 1,19 ; 1,55) et le bras UMEC/VI (30 % ; OR 1,33 ; IC 95 % : 1,13 ; 1,57).

Dans l'étude FULFIL, Trelegy Ellipta a entraîné une amélioration des symptômes quotidiens de la BPCO (score total de l'E-RS BPCO) comparativement à l'association BUD/FOR (diminution ≥ 2 unités par rapport à la valeur initiale). La proportion de patients répondeurs au cours des semaines 21-24 était significativement plus élevée (p<0,001) chez les patients recevant Trelegy Ellipta comparé à ceux recevant BUD/FOR (respectivement 47 % et 37 % ; OR 1,59 ; IC 95 % : 1,30 ; 1,94).

Recours à des traitements dits « de secours » :

Dans l'étude FULFIL, une diminution significative (p<0,001) du nombre de recours aux traitements de secours a été observée chez les patients traités par Trelegy Ellipta de la semaine 1 à la semaine 24, comparativement aux patients recevant BUD/FOR (différence de traitement : -0,2 occasions par jour ; IC 95 % ; -0,3 ; -0,1).

Dans l'étude IMPACT, une diminution significative (p<0.001) du nombre de recours aux traitements de secours (occasions par jour) a été observée chez les patients traités par Trelegy Ellipta au cours de chaque période de 4 semaines comparativement aux patients recevant FF/VI et UMEC/VI. Aux semaines 49-52, la différence entre les traitements était de -0,28 (IC 95 % : -0,37 ; -0,19) par rapport à FF/VI et de -0,30 (IC 95 % : -0,41 ; -0,19) par rapport à UMEC/VI.

Réveils nocturnes :

Dans l'étude IMPACT, une diminution statistiquement significative du nombre moyen de réveils nocturnes dus à la BPCO a été observée avec Trelegy Ellipta comparativement à FF/VI (-0,05 ; IC 95% : -0,08 ; -0,01 ; p=0,005) et à UMEC/VI (-0,10 ; IC 95% : -0,14, -0,05 ; p<0,001), aux semaines 49 à 52. Des diminutions significatives ont été observées à tous les moments définis pour l'évaluation dans le bras UMEC/VI (p<0,001) et à tous ceux (à l'exception de 2) du bras FF/VI (p≤0,021).

<u>Population pédiatrique</u> :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trelegy Ellipta dans tous les sous-groupes de populations pédiatriques dans la BPCO (cf. rubrique *Posologie et mode d'administration* pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques :

Lorsque le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol ont été administrés en association par voie inhalée à des volontaires sains avec un même type d'inhalateur, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant étaient similaires à celles observées lors de l'administration des associations furoate de fluticasone/vilantérol ou uméclidinium/vilantérol ou lors d'une monothérapie par uméclidinium.

Les analyses pharmacocinétiques de population avec FF/UMEC/VI ont été réalisées à partir d'un ensemble de données regroupées de pharmacocinétique issues de trois études de phase III incluant 821 patients présentant une BPCO. Les taux plasmatiques (C_{max} et ASC à l'état d'équilibre) de FF, UMEC et VI après administration de la triple association FF/UMEC/VI avec un même type d'inhalateur était compris dans l'intervalle des valeurs observées après administration de l'association FF/VI plus UMEC via deux inhalateurs séparés, ou de chacun des principes actifs seuls (FF, UMEC et VI).

Absorption :

Furoate de fluticasone :

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à des volontaires sains, la C_{max} du furoate de fluticasone a été atteinte en 15 minutes. La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone lorsqu'il est administré par voie inhalée avec le vilantérol était de 15,2 %, principalement en relation avec l'absorption pulmonaire de la partie inhalée, l'absorption digestive de la fraction déglutie étant négligeable. Après administration réitérée de doses de furoate de fluticasone/vilantérol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,6.

Uméclidinium :

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à des volontaires sains, la C_{max} de l'uméclidinium a été atteinte en 5 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium administré par voie inhalée était en moyenne de 13 %, l'absorption digestive étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'uméclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,5 à 2.

Vilantérol :

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol à des volontaires sains, la C_{max} du vilantérol a été atteinte en 7 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol administré par voie inhalée était de 27 %, l'absorption digestive étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'uméclidinium/vilantérol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,5.

Distribution :

Furoate de fluticasone :

Après administration intraveineuse de furoate de fluticasone à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 661 litres. La fixation du furoate de fluticasone aux globules rouges sanguins est faible. *In vitro*, la liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques humaines était élevée, en moyenne > 99,6 %.

Uméclidinium :

Après administration intraveineuse d'uméclidinium à des volontaires sains, le volume moyen de distribution était de 86 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 89 %.

Vilantérol :

Après administration intraveineuse de vilantérol à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 165 litres. La fixation du vilantérol aux globules rouges sanguins est faible. *In vitro*,

la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 94 %.

Biotransformation :

Furoate de fluticasone :

Des études *in vitro* ont montré que le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. Le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par hydrolyse du groupe S-fluorométhyl carbothioate en métabolites de faible activité corticostéroïde. L'exposition systémique des métabolites est faible.

Uméclidinium :

Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est principalement métabolisé par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. L'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuronidation, etc.), en divers métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique des métabolites est faible.

Vilantérol :

Des études *in vitro* ont montré que le vilantérol est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. Le vilantérol est principalement métabolisé par O-désalkylation, en divers métabolites dont l'activité agoniste $bêta_1$ et $bêta_2$-adrénergique est significativement réduite. Une étude utilisant le vilantérol radiomarqué administré par voie orale chez l'homme a mis en évidence un effet de premier passage important. L'exposition systémique des métabolites est faible.

Elimination :

Furoate de fluticasone :

La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du furoate de fluticasone était en moyenne de 24 heures après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/vilantérol. Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination était en moyenne de 15,1 heures. La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 65,4 litres/heure. L'excrétion urinaire représentait environ 2 % de la dose administrée par voie intraveineuse. Après administration orale, le furoate de fluticasone a été éliminé principalement par métabolisation, les métabolites étant excrétés presque exclusivement dans les fèces, avec < 1 % de la dose radioactive éliminée dans l'urine.

Uméclidinium :

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'uméclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours. A l'état d'équilibre, 3 à 4 % de la substance active étant éliminée sous forme inchangée par voie urinaire. La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée a été excrétée dans les fèces et environ 22 % de la dose radiomarquée administrée a été excrétée dans les urines. L'excrétion de composés de l'uméclidinium dans les fèces après administration intraveineuse est le reflet d'une sécrétion biliaire. Après administration orale, 92 % de la dose radiomarquée administrée a été essentiellement excrétée dans les fèces. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité retrouvée) était éliminée dans les urines, suggérant une absorption digestive négligeable après administration orale.

Vilantérol :

La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol était en moyenne de 11 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours. La clairance plasmatique du vilantérol, après administration intraveineuse, était de 108 litres/heure. Après administration orale du vilantérol radiomarqué, 70 % de la dose radiomarquée a été excrétée dans l'urine et 30 % dans les fèces. Le vilantérol est éliminé principalement par métabolisation. Les métabolites sont éliminés dans les fèces et par voie urinaire.

Populations spécifiques :

Patients âgés :

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de l'association furoate de fluticasone, de l'uméclidinium et du vilantérol ont été évalués au cours d'une analyse pharmacocinétique de population. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif qui nécessiterait une adaptation posologique.

Insuffisance rénale :

Il n'a pas été conduit d'étude chez des patients insuffisants rénaux avec l'association fixe furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol. Toutefois, les études menées avec l'association furoate de fluticasone/vilantérol et avec l'association uméclidinium/vilantérol n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'exposition systémique du furoate de fluticasone, de l'uméclidinium ou du vilantérol. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de modifications de la fixation aux protéines plasmatiques entre sujets sains et insuffisants rénaux sévères.

Les effets de l'hémodialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été conduit d'étude chez des patients insuffisants hépatiques avec l'association fixe furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol. Des études ont cependant été conduites avec les associations furoate de fluticasone/vilantérol et l'uméclidinium/vilantérol.

L'association furoate de fluticasone/vilantérol a été évaluée chez des patients présentant tous les degrés de sévérité d'une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh A, B ou C). Chez des patients insuffisants hépatiques modérés, l'exposition systémique du furoate de fluticasone était jusqu'à trois fois plus élevée (FF 184 microgrammes). En conséquence, la dose administrée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère était réduite de moitié (FF 92 microgrammes). À cette dose, il n'a pas été observé de retentissement sur l'exposition systémique. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, mais il n'y a pas lieu de recommander une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative de l'exposition systémique au vilantérol.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'exposition systémique de l'uméclidinium ou du vilantérol (C_{max} et ASC) en cas d'insuffisance hépatique modérée. L'uméclidinium n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Autres populations spécifiques :

L'impact de la race, du sexe et du poids corporel sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone, l'uméclidinium et du vilantérol a également été évalué dans l'analyse de population.

Chez 113 patients d'Asie du Sud-Est (d'origine japonaise et sud-asiatique) présentant une BPCO et traités par FF/UMEC/VI dans un seul inhalateur (27 % des sujets), les estimations de l'aire sous la courbe (ASC) du furoate de fluticasone étaient en moyenne 30 % supérieures à celles des sujets caucasiens. Cependant, ces augmentations de l'exposition systémique demeurent en dessous du seuil défini en ce qui concerne les diminutions du cortisol sérique et urinaire induites par le furoate de fluticasone et ne sont par conséquent pas cliniquement pertinentes. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'uméclidinium ou du vilantérol chez les patients présentant une BPCO.

La race, le sexe ou le poids n'ont entraîné aucune différence cliniquement pertinente, nécessitant un ajustement posologique, en termes d'exposition systémique au furoate de fluticasone, à l'uméclidinium ou au vilantérol.

Une étude conduite chez des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'exposition systémique à l'uméclidinium.

Données de sécurité préclinique :

Dans le cadre d'études non cliniques, les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol correspondaient aux effets connus associés aux glucocorticoïdes, aux antagonistes des récepteurs muscariniques ou aux agonistes bêta$_2$-adrénergiques. Une étude conduite

chez le chien avec l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol n'a pas mis en évidence de toxicité spécifique significative ni d'exacerbation importante des résultats attendus avec le furoate de fluticasone, à l'uméclidinium ou au vilantérol administrés seuls.

Génotoxicité et carcinogénicité :

Furoate de fluticasone :

Le furoate de fluticasone ne s'est pas révélé génotoxique dans diverses études standards et il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène dans des études conduites chez des rats ou des souris traités par voie inhalée pendant toute leur vie, avec des expositions de respectivement 1,4 ou 2,9 fois celles observées chez l'homme à une dose quotidienne de 92 microgrammes de furoate de fluticasone (estimation basée sur l'ASC).

Uméclidinium :

L'uméclidinium ne s'est pas révélé génotoxique dans diverses études standards et il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène dans des études conduites chez des souris et des rats traités par voie inhalée pendant toute leur vie, avec des expositions respectives ≥ 20 ou ≥ 17 fois plus élevées que l'exposition systémique clinique humaine, avec une dose quotidienne de 55 microgrammes d'uméclidinium, (estimation basée sur l'ASC).

Vilantérol :

Il n'a pas été retrouvé de génotoxicité du vilantérol (sous forme d'alpha-phénylcinnamate) et de l'acide triphénylacétique indiquant l'absence de génotoxicité du vilantérol (sous forme de trifénate) administré chez l'homme. Comme observés avec d'autres agonistes bêta$_2$ dans des études conduites par voie inhalée, le trifénate de vilantérol a entrainé des effets proliératifs sur les organes reproducteurs chez les femelles rat et souris et sur la glande pituitaire chez le rat. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs chez le rat ou chez la souris avec des expositions respectives de 0,9 et 22 fois supérieures à l'exposition clinique humaine avec la dose quotidienne de 22 microgrammes de vilantérol (estimation basée sur l'ASC).

Toxicité sur la reproduction :

Le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol n'ont pas exercé d'effet indésirable sur la fertilité des rats mâles et femelles.

Furoate de fluticasone :

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le furoate de fluticasone chez le rat ou le lapin, mais ont été observé un retard de développement chez le rat et des pertes fœtales chez le lapin à des doses toxiques pour la mère. Il n'y a pas eu d'effet sur le développement chez le rat à des expositions environ 6,6 fois supérieures à l'exposition clinique humaine avec une dose quotidienne de 92 microgrammes (estimation basée sur l'ASC). Il n'a pas été observé d'effet indésirable sur le développement pré- ou post-natal chez le rat.

Uméclidinium :

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec l'uméclidinium chez le rat ou le lapin. Une étude pré- et post-natale, conduite chez le rat a mis en évidence une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture des mères et une légère diminution du poids des nouveau-nés avant sevrage, après administration sous-cutanée d'une dose de 180 microgrammes/kg/jour d'uméclidinium aux mères (environ 61 fois l'exposition systémique attendue en clinique humaine avec la dose quotidienne de 55 microgrammes d'uméclidinium (estimation basée sur l'ASC)).

Vilantérol :

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le vilantérol chez le rat. Dans des études menées chez le lapin, avec le vilantérol administré par voie inhalée les effets observés étaient similaires à ceux d'autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes, fusion de sternèbres et flexion/rotation anormale des membres). Après administration sous-cutanée, il n'a pas été observé d'effets avec une exposition systémique 62 fois supérieure à l'exposition systémique attendue en clinique humaine avec une dose quotidienne de 22 microgrammes, estimation basée sur l'ASC. Il n'a pas été observé d'effet indésirable sur le développement pré- ou post-natal chez le rat.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

2 ans.
Durée de conservation après ouverture de la barquette : 6 semaines.

Précautions particulières de conservation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé.

Conserver l'inhalateur dans la barquette scellée afin de le protéger de l'humidité et ne le retirer qu'au moment de la première utilisation.

Inscrire la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté sur l'étiquette de l'inhalateur et sur l'étui, dans l'espace prévu à cet effet. La date doit être notée dès que l'inhalateur est retiré de la barquette.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps gris, d'un couvercle d'embout buccal beige et d'un compteur de doses. Il est conditionné dans une barquette en aluminium contenant un sachet dessiccant de gel de silice. La barquette est scellée par un couvercle détachable en aluminium.

L'inhalateur est un dispositif constitué de divers composants en polypropylène, polyéthylène haute densité, polyoxyméthylène, téréphtalate de polybutylène, acrylonitrile butadiène styrène, polycarbonate et acier inoxydable.

L'inhalateur contient deux bandes de plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium laminées, qui délivrent 30 doses au total (quantité correspondant à 30 jours de traitement). Chacune des plaquettes alvéolées d'une bande contient du furoate de fluticasone, et chaque plaquette alvéolée de l'autre bande contient de l'uméclidinium (sous forme de bromure) et du vilantérol (sous forme de trifénate).

Boîte contenant un inhalateur de 30 doses.

Précautions particulières d'élimination :

Après inhalation, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau en la recrachant.

L'inhalateur Ellipta contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi.

L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni ouvert, ni avalé, ni inhalé. Le patient doit être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette que lorsqu'il est prêt à inhaler une dose.

Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermé ». La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé doit être inscrite sur l'étiquette et sur l'étui de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. La date doit être notée dès que l'inhalateur est retiré de la barquette. Cette date correspond à 6 semaines après la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée après la première ouverture.

Si le couvercle du dispositif est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation.

Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

AMM EU/1/17/1236/02 – CIP 34009 301 251 8 2 : TRELEGY ELLIPTA 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose – Plaquette (alu) – Boîte de 1 inhalateur (30 doses).

Prix public : 54,07€ - Coût de traitement journalier : 1,80€ (hors honoraires de dispensation).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

Remboursé Sécurité Sociale à 30 % et agréé aux collectivités uniquement dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) **sévère** chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI/LABA ou par l'association d'un LABA/LAMA (prise en charge subordonnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue).

Non remboursé/Non agréé aux collectivités dans le traitement continu de la BPCO **modérée.**

TITULAIRE DE l'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :
GSK Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

REPRÉSENTANT LOCAL :
Laboratoire GlaxoSmithKline
23 rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison – Tél. : 01.39.17.80.00
Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45

DATE DE RÉVISION :
Novembre 2020
Version n° TREL1V3_20

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