

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relvar Ellipta 92 microgrammes/22 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate) ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 100 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

Excipient à effet notoire

Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation, en récipient unidose

Poudre blanche dans un inhalateur gris clair (Ellipta) avec un couvercle jaune et un compteur de doses.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande",
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Relvar Ellipta est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

Chez les patients asthmatiques, il convient d'utiliser le dosage de Relvar Ellipta contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (FP) 250 microgrammes deux fois par jour tandis que le FF 200 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au FP 500 microgrammes deux fois par jour.

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Une dose initiale d'une inhalation de 92/22 microgrammes de Relvar Ellipta une fois par jour doit être envisagée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin de doses faibles à moyennes de corticoïdes inhalés associées à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 microgrammes ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme.

Les patients doivent être régulièrement évalués par un professionnel de santé afin de s'assurer que le dosage de furoate de fluticasone/vilantérol qu'ils reçoivent reste optimal. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu.

Relvar Ellipta 184/22 microgrammes doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticoïde inhalé associée à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 minutes qui suivent l'inhalation de Relvar Ellipta. Cependant, il conviendra de les informer qu'une utilisation quotidienne est nécessaire pour contrôler les symptômes de l'asthme et que le traitement doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes.

Si les symptômes surviennent entre les prises, un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour obtenir un soulagement immédiat.

Enfants de moins de 12 ans

La sécurité et l'efficacité de Relvar Ellipta chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'asthme.

Relvar Ellipta ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2.

BPCO

Adultes âgés de 18 ans et plus

Une inhalation de Relvar Ellipta 92/22 microgrammes une fois par jour.

Relvar Ellipta 184/22 microgrammes n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. Relvar Ellipta 184/22 microgrammes n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à Relvar Ellipta 92/22 microgrammes dans la BPCO alors qu'il existe un risque potentiel accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 16 à 17 minutes suivant l'inhalation de Relvar Ellipta.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Relvar Ellipta dans la population pédiatrique (âgée de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO.

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Des études menées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère ont montré une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (à la fois de la C_{max} et de l'ASC) (voir rubrique 5.2).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque plus important d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes dans cette population.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 92/22 microgrammes (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Relvar Ellipta s'administre par voie inhalée uniquement.

Il doit être administré chaque jour au même moment de la journée.

La décision du moment de la prise, matin ou soir, est laissée à l'appréciation du médecin.

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

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

Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé.

Lors de la première utilisation de l'inhalateur, il n'est pas nécessaire de vérifier au préalable le bon fonctionnement du dispositif et il n'y a pas de manipulation particulière à réaliser. Les instructions doivent être suivies étape par étape.

L'inhalateur Ellipta est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit ni être ouvert, ni avalé, ni inhalé.

Le patient devra être informé qu'il ne doit sortir son inhalateur de sa barquette que lorsqu'il est prêt à débiter son traitement.

Lorsque l'inhalateur est sorti de sa barquette, il est en position «fermé». La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé est de 6 semaines à compter de la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être éliminée après la première ouverture.

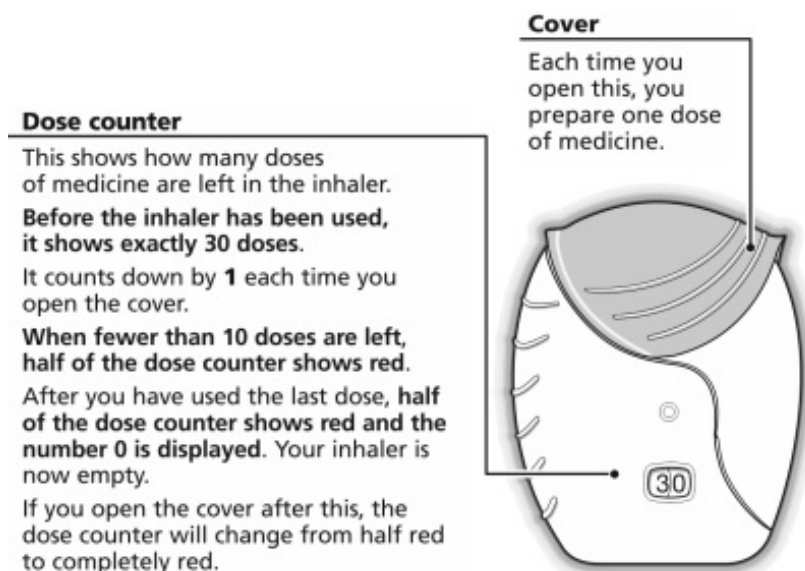
Les instructions étape par étape de l'inhalateur Ellipta 30 doses (quantité pour 30 jours) ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (quantité pour 14 jours).

Instruction d'utilisation

1. A lire avant de prendre ce médicament

Si le couvercle de l'inhalateur Ellipta 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.

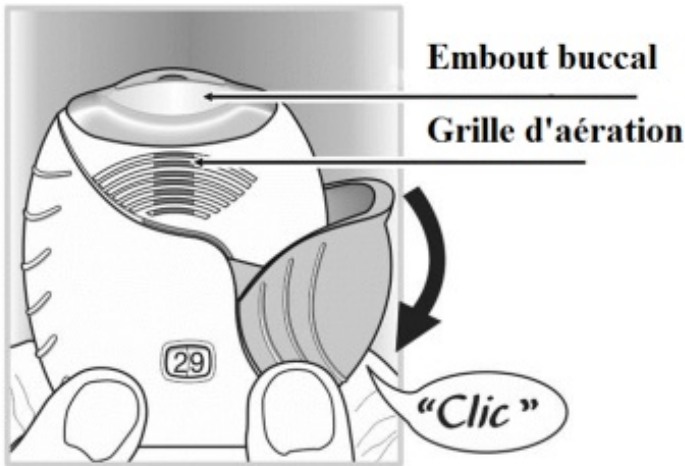


2. Préparer une dose

Le couvercle ne sera 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 ce qu'un «clic» soit entendu. Le médicament est maintenant prêt à être inhalé.

Le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer. Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès que le «clic» a été entendu, il ne délivrera pas de dose et il faut le rapporter au pharmacien.



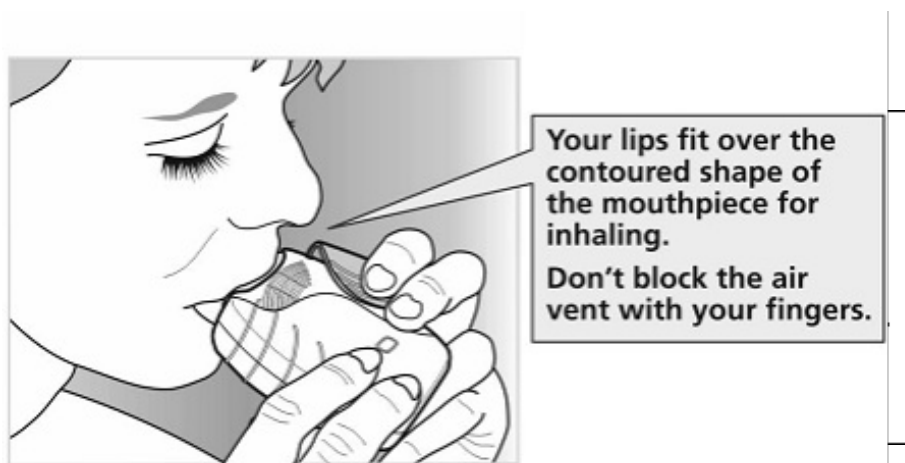
3. Comment inhaler le médicament

Tenir l'inhalateur loin de la bouche et expirer aussi longuement que possible.

Ne pas expirer dans l'inhalateur.

L'embout buccal doit être placé entre les lèvres et les lèvres doivent être serrées fermement autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas obstruer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation.

- Inhaler avec une inspiration longue, profonde et régulière. Maintenir cette inspiration le plus longtemps possible (pendant au moins 3-4 secondes).
- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.



Il est possible de ne pas sentir ni le produit ni son goût alors que l'inhalateur a été correctement utilisé.

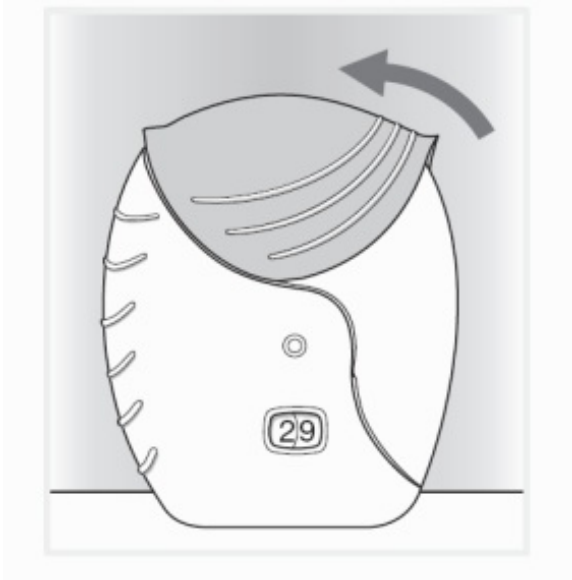
L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un **chiffon sec avant** de fermer le couvercle.

4. Fermer l'inhalateur et rincer la bouche

Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal.

Rincer la bouche après avoir utilisé l'inhalateur, n'avalez pas.

Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.



4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Détérioration de la maladie

L'association furoate de fluticasone/vilantérol ne doit pas être utilisée pour traiter les crises d'asthme ou une exacerbation aiguë de BPCO ; dans ces situations il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée et à action rapide pour soulager les symptômes indique une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le patient doit consulter son médecin.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par furoate de fluticasone/vilantérol pour leur asthme ou leur BPCO sans demander un avis médical, les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

Des événements indésirables liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement avec le furoate de fluticasone/vilantérol. Les patients devront poursuivre leur traitement et consulter un médecin si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Relvar Ellipta.

Bronchospasme paradoxal

Un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements immédiatement après administration. Il doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de Relvar Ellipta, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un autre traitement.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques dont fait partie Relvar Ellipta. Dans une étude contrôlée contre placebo chez des sujets présentant une BPCO modérée et ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires, il n'y avait pas d'augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients recevant du furoate de fluticasone/vilantérol en comparaison avec le placebo (voir rubrique 5.1). Cependant, le furoate de fluticasone/vilantérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire grave ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, une hypokaliémie non corrigée ou chez les patients ayant des facteurs de risques d'hypokaliémie.

Patient présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le dosage 92/22 microgrammes de Relvar Ellipta doit être utilisé et une surveillance des effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie doit être instaurée (voir rubrique 5.2).

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 plus faible qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont un syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome et plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Le furoate de fluticasone/vilantérol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire ou chez les patients atteints d'infections chroniques ou non traitées.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant 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 chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Hyperglycémie

Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques.

Pneumonie chez les patients atteints de 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 administré.

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, les symptômes de pneumonie 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.

Pneumonie chez les patients atteints d'asthme

L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme était fréquente à la posologie la plus élevée. L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme traités par le furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes était numériquement plus élevée comparativement à ceux recevant le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes ou un placebo (voir rubrique 4.8). Aucun facteur de risque n'a été identifié.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit total en lactase ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament.

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

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

Interaction avec les bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta₂-adrénergiques. L'utilisation avec des bêtabloquants sélectifs, ou non sélectifs doit être évitée sauf en cas d'absolue nécessité.

Interaction avec les inhibiteurs du cytochrome P3A4

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous deux rapidement éliminés par un effet de premier passage hépatique important induit par les enzymes CYP3A4.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : le kétoconazole, le ritonavir ou les médicaments contenant du cobicistat) du fait du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilantérol. L'administration concomitante doit être évitée sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque accru de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, les patients devront être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes. Une étude d'interaction a été réalisée en dose répétée chez le sujet volontaire sain, étudiant l'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole 400 mg. Des augmentations de l'ASC₍₀₋₂₄₎ et de la C_{max} du furoate de fluticasone respectivement de 36% et de 33% ont été observées. L'augmentation de l'exposition au furoate de fluticasone a été associée à une réduction de 27% des moyennes pondérées du cortisol sérique sur 24 heures. Des augmentations de l'ASC₍₀₋₁₎ et de la C_{max} du vilantérol respectivement de 65% et de 22% ont également été observées. L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a pas été associée à une augmentation des effets systémiques liés aux bêta₂-agonistes tels que des effets sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QTc.

Interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine-P

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous deux des substrats de la glycoprotéine-P (P-gp). Une étude de pharmacologie clinique menée chez les sujets volontaires sains étudiant l'administration concomitante du vilantérol et du vérapamil, un inhibiteur puissant de la P-gp et modéré du CYP3A4, n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique du vilantérol. Aucune étude de pharmacologie clinique sur l'association d'un inhibiteur spécifique de la P-gp et du furoate de fluticasone n'a été menée.

Médicaments sympathomimétiques

L'administration concomitante avec d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou faisant partie d'une association) peut potentialiser les effets indésirables du furoate de fluticasone/vilantérol. Relvar Ellipta ne doit pas être utilisé en association à d'autres agonistes bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action ou avec d'autres médicaments contenant des agonistes bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action.

Population pédiatrique

Les études d'interaction médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses qui ne sont pas cliniquement significatives (voir rubrique 5.3). Les données disponibles sur l'utilisation du furoate de fluticasone et du vilantérol sous forme de trifénatate chez la femme enceinte sont inexistantes ou très limitées.

L'administration du furoate de fluticasone/vilantérol aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du furoate de fluticasone ou du vilantérol sous forme trifénatate et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Cependant, d'autres corticoïdes et bêta₂-agonistes sont détectés dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le furoate de fluticasone/vilantérol en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'être humain. Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet du furoate de fluticasone/vilantérol sous forme trifénatate sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La fréquence des effets indésirables associés au furoate de fluticasone/vilantérol a été déterminée sur les données issues d'un large programme clinique dans l'asthme et la BPCO. Dans le programme de développement clinique dans l'asthme, un total de 7 034 patients a été considéré pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Dans le programme de développement clinique dans la BPCO, un total de 6 237 sujets a été considéré pour l'analyse regroupée des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et vilantérol étaient les céphalées et les rhinopharyngites. À l'exception des pneumonies et des fractures, le profil de tolérance était semblable chez les patients présentant un asthme ou une BPCO. Au cours des études cliniques, les pneumonies et les fractures osseuses étaient plus fréquemment observées chez les patients présentant une BPCO.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets secondaires sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences de survenue : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	Effet(s) indésirable(s)	Fréquence
Infections et Infestations	Pneumonie* Infection respiratoire haute Bronchite Grippe Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angioedème, éruption et urticaire.	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Anxiété	Rare
Troubles du système nerveux	Céphalée Tremblements	Très fréquent Rare
Troubles oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Extrasystoles Palpitations Tachycardie	Peu fréquent Rare Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinopharyngite Douleur pharyngée Sinusite Pharyngite Rhinite Toux Dysphonie Bronchospasme paradoxal	Très fréquent Fréquent Rare
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	Fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale Fractures** Contractures musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Fièvre	Fréquent

*, ** voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés

Description des effets indésirables sélectionnés

**Pneumonie (voir rubrique 4.4)*

Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère (à la sélection, VEMS moyen après l'administration d'un bronchodilatateur de 45% de la valeur théorique, écart-type (DS) de 13%) ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n = 3255), le nombre de pneumonies était de 97,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 microgrammes, de 85,7/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 microgrammes et de 42,3/1000 patient-années dans le groupe VI 22 microgrammes. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patient-années, 35,5/1000 patient-années et 7,6/1000 patient-années alors que pour les pneumonies graves il était de 35,1/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 microgrammes, de 42,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 microgrammes, et de 12,1/1000 patient-années dans le groupe VI 22 microgrammes. Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FF/VI 184/22 microgrammes contre 1,5 dans le groupe FF/VI 92/22 microgrammes et 0 dans le groupe VI 22 microgrammes.

Dans une étude contrôlée contre placebo (SUMMIT) chez des sujets présentant une BPCO modérée (à la sélection, VEMS moyen après l'administration d'un bronchodilatateur de 60% de la valeur prédite, déviation standard : 6%), et ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires, l'incidence des pneumonies avec FF/VI, FF, VI et placebo était : événements indésirables (6%, 5%, 4%, 5%) ; événements indésirables graves (3%, 4%, 3%, 3%) ; décès imputables au traitement en relation avec la survenue de pneumonies (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%) ; les taux ajustés en fonction de l'exposition (pour 1000 traitements-années) étaient : événements indésirables (39,5 ; 42,4 ; 27,7 ; 38,4) ; événements indésirables graves (22,4 ; 25,1 ; 16,4 ; 22,2) ; décès imputables au traitement en relation avec la survenue de pneumonies (1,8 ; 1,5 ; 0,9 ; 1,4) respectivement.

Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 microgrammes contre 9,6/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 microgrammes et 8,0/1000 patient-années dans le groupe placebo.

***Fractures*

Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3 255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans tous les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes Relvar Ellipta (2%) par rapport aux groupes vilantérol 22 microgrammes (<1 %). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes Relvar Ellipta comparativement au groupe vilantérol 22 microgrammes, les fractures typiques de l'utilisation de corticoïdes (telles que compression médullaire/fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du cotyle) sont survenues chez <1% des patients dans les bras de traitement Relvar Ellipta et vilantérol.

Pour l'étude SUMMIT, l'incidence des fractures avec FF/VI, FF, VI et placebo étaient de 2% dans chaque groupe de traitement ; l'incidence des fractures typiquement associées à l'utilisation de CSI étaient inférieures à 1% dans chaque groupe de traitement. Les taux ajustés en fonction de l'exposition (pour 1000 traitements-années) pour toutes les fractures étaient respectivement de 13,6 ; 12,8 ; 13,2 ; 11,5. Les fractures typiquement associées à l'utilisation de CSI étaient respectivement de 3,4 ; 3,9 ; 2,4 ; 2,1.

Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des fractures était <1%, et le plus souvent associé à un traumatisme.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction
de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Du fait de l'action de chacun des composants, un surdosage par furoate de fluticasone/vilantérol peut conduire à des signes et symptômes, incluant ceux d'un surdosage avec d'autres bêta₂-agonistes et les effets de classe des corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique d'un surdosage par furoate de fluticasone/vilantérol. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'un suivi médical approprié si nécessaire.

Les bêtabloquants cardiosélectifs ne doivent être envisagés qu'en cas d'effets cliniques suite à un surdosage important par vilantérol et lorsque le patient ne répond pas aux mesures d'assistance. Les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme.

Si besoin, une surveillance clinique supplémentaire doit être mise en place comme indiqué ou recommandé par les centres antipoisons nationaux.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, adrénérgiques en association avec des corticostéroïdes et d'autres principes actifs, à l'exclusion des anticholinergiques - Code ATC : R03AK10

Mécanisme d'action

Le furoate de fluticasone et le vilantérol appartiennent à deux classes distinctes de médicaments (corticoïde synthétique et agoniste sélectif des récepteurs bêta₂-adrénérgiques de longue durée d'action).

Effets pharmacodynamiques

Furoate de fluticasone

Le furoate de fluticasone est un corticoïde de synthèse trifluoré ayant une activité anti-inflammatoire puissante. Le mécanisme d'action précis du furoate de fluticasone dans l'asthme et la BPCO n'est pas connu. Les corticoïdes ont un large spectre d'actions sur divers types cellulaires (par ex. polynucléaires éosinophiles, macrophages, lymphocytes) et médiateurs (par ex. cytokines et chimiokines impliquées dans l'inflammation).

Trifénatate de vilantérol

Le trifénatate de vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques de longue durée d'action (LABA). Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques, incluant le trifénatate de vilantérol, sont au moins en partie liés à l'activation de l'adénylate cyclase intra-cellulaire, l'enzyme catalysant la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique-3',5'-(AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne le relâchement du muscle lisse bronchique et inhibe la libération des médiateurs d'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier par les mastocytes.

Des interactions moléculaires surviennent entre les corticoïdes et les LABAs, par action des stéroïdes activant le gène du récepteur bêta₂-adrénergique, ce qui augmente le nombre et la sensibilité des récepteurs. Les LABAs activent de manière stéroïdo-dépendante les récepteurs aux glucocorticoides et améliorent la translocation nucléaire. Ces interactions synergiques se traduisent par une amplification de l'activité anti-inflammatoire ; cela a été démontré *in vitro* et *in vivo* sur différents types de cellules inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO. L'effet anti-inflammatoire observé sur les mononucléaires circulants des patients présentant une BPCO était plus important avec l'association furoate de fluticasone/vilantérol comparativement au furoate de fluticasone seul, à des concentrations correspondantes aux doses utilisées en clinique. L'effet anti-inflammatoire du LABA était similaire à celui obtenu avec d'autres associations CSI/LABA.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme

Trois études de phase III randomisées, en double aveugle (HZA106827, HZA106829 et HZA106837) de durées différentes ont évalué la sécurité et l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme persistant. Tous les sujets prenaient un corticoïde inhalé avec ou sans LABA pendant au moins 12 semaines avant la visite 1. Dans l'étude HZA106837, tous les patients avaient eu au moins une exacerbation nécessitant un traitement avec un corticoïde par voie orale dans l'année précédant la première visite. L'étude HZA106827, d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes [n=201] et FF 92 microgrammes [n=205] comparativement à un placebo [n=203], administrés une fois par jour. L'étude HZA106829, d'une durée de 24 semaines, a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes [n=197] et FF 184 microgrammes [n=194] administrés une fois par jour, comparativement au FP 500 microgrammes deux fois par jour [n=195].

Dans les études HZA106827/HZA106829, les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (avant prise du traitement et avant l'administration d'un bronchodilatateur) à la fin de la période de traitement pour tous les sujets, et le VEMS moyen pondéré (après prise du traitement) sur 24 heures à la fin de la période de traitement, pour un sous-groupe de sujets. La variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours dans les 24 heures était également un critère d'évaluation secondaire. Les résultats sur les critères principaux d'évaluation primaire et secondaire de ces études sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 - Résultats des critères principaux d'évaluation primaire et secondaire dans les études HZA106827 et HZA106829

Etude No.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 Une fois par jour vs FF 184 une fois par jour	FF/VI 184/22 Une fois par jour vs FP 500 deux fois par jour	FF/VI 92/22 Une fois par jour vs FF 92 une fois par jour	FF/VI 92/22 Une fois par jour vs placebo une fois par jour
Variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (après prise du traitement) Dernière observation rapportée (LOCF)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	193 mL p<0,001 (108; 277)	210 mL p<0,001 (127; 294)	36 mL p=0,405 (-48; 120)	172 mL p<0,001 (87; 258)
VEMS moyen pondéré (après prise du traitement) sur 24h				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	136 mL p=0,048 (1; 270)	206 mL p=0,003 (73; 339)	116 mL p=0,06 (-5; 236)	302 mL p<0,001 (178; 426)
Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	11,7% p<0,001 (4,9; 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4; 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3; 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0; 25,6)
Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans symptômes				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	8,4% p=0,010 (2,0; 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6; 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2; 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0; 23,9)
Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe matinal (peak flow)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	33,5 L/min p<0,001 (22,3; 41,7)	32,9 L/min p<0,001 (24,8; 41,1)	14,6 L/min p<0,001 (7,9; 21,3)	33,3 L/min p<0,001 (26,5; 40,0)
Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe du soir (peak flow)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95%)	30,7 L/min p<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 L/min p<0,001 (18,0; 34,3)	12,3 L/min p<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 L/min p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = furoate de fluticasone/vilantérol

La durée de traitement dans l'étude HZA106837 était variable (au minimum 24 semaines et au maximum 76 semaines avec une majorité de patients traités pendant au moins 52 semaines). Dans l'étude HZA106837, les patients étaient randomisés pour recevoir soit furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes [n=1009] soit FF 92 microgrammes [n=1010], en une prise par jour. Dans l'étude HZA106837, le critère d'évaluation principal était le délai de survenue de la première exacerbation sévère d'asthme. Une exacerbation sévère d'asthme était définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant la prise de corticoïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours ou une hospitalisation du patient, ou une consultation dans un service d'urgence pour asthme nécessitant la prise de corticoïdes par voie systémique. La moyenne ajustée des variations du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) par rapport à l'inclusion était également évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire.

Dans l'étude HZA106837, le risque d'avoir une exacerbation sévère d'asthme chez les patients recevant furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes était réduit de 20% comparativement au FF 92 microgrammes seul (hazard ratio 0,795 ; p=0,036 ; IC 95 % : 0,642 ; 0,985). Le taux annuel d'exacerbation sévère d'asthme par patient était de 0,19 dans le groupe FF 92 microgrammes (approximativement 1 tous les 5 ans) et 0,14 dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes (approximativement 1 tous les 7 ans). Le ratio du taux d'exacerbation pour furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes versus FF 92 microgrammes était de 0,755 (IC 95 % : 0,603 ; 0,945), soit une réduction du taux d'exacerbation sévère d'asthme de 25% pour les sujets traités par furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes comparativement à ceux traités par FF 92 microgrammes (p=0,014). L'effet bronchodilatateur sur 24 heures du furoate de fluticasone/vilantérol était maintenu pendant la période de traitement d'un an, sans aucun signe de perte d'efficacité (pas de tachyphylaxie). Une amélioration du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) de 83 mL à 95 mL aux semaines 12, 36 et 52 et à la dernière visite a été démontrée de manière constante avec furoate de fluticasone/vilantérol 92 /22 microgrammes, et à l'évaluation finale comparativement au FF 92 microgrammes (p<0,001; IC 95 % : 52 ; 126 mL). Quarante-quatre pour cent des patients dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 avaient un asthme bien contrôlé à la fin du traitement (ACQ7 ≤0,75) comparativement à 36% des sujets dans le groupe FF 92 microgrammes (p<0,001; IC 95 % : 1,23 ; 1,82).

Dans une étude menée sur 24 semaines (HZA113091) chez des patients adultes et adolescents ayant un asthme persistant non-contrôlé, furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes administré une fois par jour le soir et l'association salmétérol/FP 50/250 microgrammes administrés deux fois par jour, ont amélioré la fonction pulmonaire par rapport à l'inclusion, se traduisant par une augmentation moyenne ajustée du VEMS moyen pondéré sur 24 heures par rapport au VEMS à l'inclusion de 341 mL avec furoate de fluticasone/vilantérol et 377 mL avec salmétérol/FP. La différence entre les groupes de traitement de 37 mL n'était pas statistiquement significative ($p=0,162$). Une variation de la moyenne des moindres carrés du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) par rapport à l'inclusion de 281 mL chez les sujets du groupe furoate de fluticasone/vilantérol et de 300 mL chez les sujets du groupe salmétérol/FP a été mesurée ; la différence de la moyenne ajustée de 19 mL (IC 95 % : 0,073 ; 0,034) n'était pas statistiquement significative ($p=0,485$).

Une étude de 24 semaines (201378), randomisée en groupes parallèles et conduite en double aveugle a été réalisée afin de démontrer la non-infériorité (avec une marge de non infériorité de -100 mL concernant le VEMS résiduel) de l'association furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes administrée une fois par jour par rapport à l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes administrée deux fois par jour, chez des adultes et adolescents dont l'asthme était bien contrôlé après 4 semaines de traitement par l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes deux fois par jour administrée en ouvert (N=1504). La fonction pulmonaire était comparable entre le groupe de patients randomisés dans le bras FF/VI en une prise par jour comparativement à celle des patients randomisés dans le bras salmétérol/PF deux fois par jour [différence sur le VEMS résiduel de +19 mL (IC 95 % : -11 ; 49)].

Il n'a pas été mené d'étude comparative versus FP/salmétérol ou versus les autres associations CSI/LABA comparant de façon adéquate les effets sur les exacerbations dans l'asthme.

Furoate de fluticasone en monothérapie

Une étude randomisée sur 24 semaines, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (FFA112059) a évalué la tolérance et l'efficacité de FF 92 microgrammes une fois par jour [n= 114] et FP 250 microgrammes deux fois par jour [n=114] par rapport au placebo [n=115] chez des adultes et des adolescents ayant un asthme persistant. Tous les patients devaient recevoir une dose stable de CSI pendant au moins 4 semaines précédant la visite 1 (visite de screening) et la prise de LABAs était prohibée durant les 4 semaines précédant la visite 1. Le critère d'évaluation principal était le changement de la valeur du VEMS résiduel 24 heures avant prise du traitement et avant l'administration d'un bronchodilatateur entre la visite d'inclusion et la fin de la période de traitement. La variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours était un critère d'évaluation secondaire pris en compte dans le calcul de la puissance de l'étude. A 24 semaines, il a été observé une augmentation du VEMS résiduel 24 heures après prise du traitement de 146 mL pour le bras FF (IC 95 % : 36 ; 257 mL ; $p=0,009$) et de 145 mL pour le bras FP (IC 95 % : 33 ; 257 mL ; $p=0,011$) respectivement, comparativement au placebo. Il a été observé une augmentation du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours de 14,8% (IC 95% : 6,9 ; 22,7 ; $p<0,001$) pour FF et de 17,9% (IC 95 % : 10,0 ; 25,7 ; $p<0,001$) pour FP respectivement versus placebo.

Etude avec test de provocation allergénique

L'effet bronchoprotecteur du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes sur la réponse asthmatique précoce et tardive aux allergènes inhalés a été évalué dans une étude de doses répétées, contrôlée contre placebo, croisée avec quatre permutations (HZA113126) chez des patients ayant un asthme léger. Les patients étaient randomisés pour recevoir du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes, FF 92 microgrammes, vilantérol 22 microgrammes ou du placebo une fois par jour pendant 21 jours suivi d'une exposition à un allergène 1 heure après la dernière prise. L'allergène était un extrait d'acarien, ou de squame de chat, ou de pollen de bouleau ; le choix de l'allergène était basé sur des tests de screening individuel. Des mesures du VEMS étaient comparées avec les valeurs avant le test de provocation bronchique prises après une inhalation de solution saline (à l'inclusion). Globalement, des effets plus marqués sur la réponse asthmatique précoce ont été observés avec le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes comparativement au FF 92 microgrammes ou au vilantérol 22 microgrammes seul. La réponse asthmatique tardive a quasiment disparu avec le furoate de fluticasone/vilantérol (92/22 microgrammes) et le FF 92 microgrammes comparativement au vilantérol seul. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes a montré de manière significative une meilleure protection vis-à-vis de l'hyper-réactivité bronchique provoquée par les allergènes (évaluée à J22 par un test de provocation à la méthacholine) comparativement aux monothérapies de FF et de vilantérol.

Etude des effets sur la bronchoprotection et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

L'effet du furoate de fluticasone (FF) sur la bronchoprotection et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien a été évalué dans une étude conduite selon un schéma croisé (étude 203162) avec l'administration de doses multiples croissantes, contrôlée contre placebo, comparativement au propionate de fluticasone (FP) ou au budésonide (BUD) chez 54 adultes ayant des antécédents d'asthme caractérisés par une hyperactivité bronchique, et un VEMS ≥ 65 % de la valeur théorique. Les patients ont été randomisés pour recevoir des doses croissantes de FF (25, 100, 200, 400, 800 microgrammes/jour), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 microgrammes/jour), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 microgrammes/jour) ou un placebo, sur une ou deux périodes de traitement de cinq phases de 7 jours chacune. Après chaque phase d'augmentation de dose, l'effet bronchoprotecteur a été évalué par la mesure de l'hyperactivité bronchique (test de provocation à l'adénosine-5'-monophosphate (AMP) – concentration provoquant une diminution ≥ 20 % du VEMS [PC20]) et des taux moyens pondérés de cortisol plasmatique mesurés sur 24 heures.

Aux doses approuvées dans le traitement de l'asthme, les valeurs de la PC20 (mg/mL) et la diminution du cortisol (%) pour les différentes doses thérapeutiques étaient respectivement de 81 à 116 mg/mL et 7 % à 14 % pour FF (100 à 200 microgrammes/jour), de 20 à 76 mg/mL et 7 % à 50 % pour FP (200 à 2 000 microgrammes/jour), et de 24 à 54 mg/mL et 13 % à 44 % pour BUD (400 à 1 600 microgrammes/jour).

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

Le programme de développement clinique dans la BPCO incluait une étude sur 12 semaines (HZA113107), deux études sur 6 mois (HZA112206, HZA112207), deux études sur un an (HZA102970, HZA102871), et une étude > 1 an (SUMMIT). Ces dernières étaient des études randomisées et contrôlées chez des patients présentant une BPCO. Des mesures de la fonction pulmonaire, de la dyspnée et des exacerbations modérées et sévères ont été réalisées.

Etudes sur six mois

HZA112206 et HZA112207 sont des études randomisées menées sur 24 semaines, en double aveugle, contrôlées contre placebo en groupes parallèles comparant l'effet de l'association à celui du vilantérol et de FF seuls, et au placebo. HZA112206 a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 46/22 microgrammes [n=206] et du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes [n=206] comparativement au FF 92 microgrammes [n=206], vilantérol 22 microgrammes [n=205] et au placebo [n = 207], en une prise par jour. HZA112207 a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes [n=204] et du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes [n=205] comparativement au FF 92 microgrammes [n=204], 184 microgrammes [n=203] et au vilantérol 22 microgrammes [n=203] et au placebo [n = 205], en une fois par jour.

Tous les patients devaient avoir des antécédents tabagiques d'au moins 10 paquets-années ; un rapport VEMS/CVF (Capacité Vitale Forcée) post-

salbutamol $\leq 0,70$; un VEMS après administration de salbutamol $\leq 70\%$ des valeurs théoriques et avoir un score de dyspnée selon l'échelle modifiée du Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 (échelle 0-4) à la sélection. A la sélection, le VEMS moyen avant l'administration d'un bronchodilatateur était de 42,6% et de 43,6% de la valeur théorique, et la réversibilité moyenne était de 15,9% et de 12,0% dans HZC112206 et HZC112207, respectivement. Les critères d'évaluation primaires dans les deux études étaient la moyenne pondérée à J168 des mesures du VEMS au cours des 4h suivant la prise du traitement et la variation du VEMS résiduel (24 heures après la prise du traitement) à J169 par rapport à l'inclusion.

Dans une analyse groupée des deux études, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes a amélioré la fonction pulmonaire de manière cliniquement significative. Au Jour 169, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes et le vilantérol ont amélioré la moyenne ajustée du VEMS résiduel de 129 mL (IC 95 % : 91 ; 167 mL ; $p < 0,001$) et de 83 mL (IC 95% : 46 ; 121 mL ; $p < 0,001$) respectivement comparativement au placebo. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes a amélioré le VEMS résiduel de 46 mL comparativement au vilantérol (IC 95 % : 8 ; 83 mL ; $p = 0,017$). Au Jour 168, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes et le vilantérol ont amélioré la moyenne ajustée du VEMS pondérée au cours des 4 heures suivant la prise du traitement de 193 mL (IC 95 % : 156 ; 230 mL ; $p < 0,001$) et de 145 mL (IC 95 % : 108 ; 181 mL ; $p < 0,001$) respectivement, comparativement au placebo. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes a amélioré la moyenne ajustée du VEMS moyen pondéré au cours des 4 premières heures suivant la prise du traitement de 148 mL comparativement au FF seul (IC 95 % : 112 ; 184 mL ; $p < 0,001$).

Études sur 12 mois

HZC102970 et HZC102871 sont des études randomisées menées sur 52 semaines, en double aveugle, en groupes parallèles comparant l'effet du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes, furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes, furoate de fluticasone/vilantérol 46/22 microgrammes avec le vilantérol 22 microgrammes, en une fois par jour. Elles ont évalué le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des sujets ayant une BPCO avec des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, un rapport VEMS/CVF post-salbutamol $\leq 0,70$, un VEMS post-salbutamol $\leq 70\%$ des valeurs théoriques et des antécédents documentés d'au moins une exacerbation de BPCO ayant nécessité la prise d'antibiotiques et/ou de corticoïdes oraux ou une hospitalisation dans les 12 mois précédant la visite 1. Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations modérées et sévères. Les exacerbations modérées et sévères étaient définies par une aggravation des symptômes nécessitant un traitement par des corticoïdes oraux et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation du patient. Les deux études comprenaient une période de pré-inclusion de 4 semaines en ouvert pendant laquelle les patients recevaient l'association salmétérol/FP 50/250 microgrammes deux fois par jour afin de standardiser le traitement pharmacologique de la BPCO et de stabiliser la maladie avant de randomiser les patients dans l'un des bras de traitements pour la période en double aveugle de 52 semaines. Avant la pré-inclusion, les patients devaient arrêter les médicaments qu'ils prenaient pour traiter leur BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action. L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (agonistes bêta₂-adrénergiques et anticholinergiques), d'associations d'ipratropium/salbutamol, d'agonistes bêta₂ adrénergiques par voie orale, et de préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations aiguës de BPCO selon des recommandations spécifiques d'utilisation. Les sujets utilisaient du salbutamol en cas de besoin pendant ces études.

Les résultats des deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO moindre avec l'association furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes une fois par jour comparativement au vilantérol (Tableau 2).

Tableau 2: Analyse du taux d'exacerbation après 12 mois de traitement

Critère	HZC102970		HZC102871		Analyse poolée de HZC102970 et HZC102871	
	Vilantérol (n=409)	Furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 (n=403)	Vilantérol (n=409)	Furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 (n=403)	Vilantérol (n=818)	Furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 (n=806)
Exacerbations modérées et sévères						
Taux annuel moyen ajusté	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio vs VI		0,79		0,66		0,73
95% IC		(0,64;0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63 ; 0,84)
Valeur du p		0,024		<0,001		<0,001
% réduction (IC 95%)		21 (3; 36)		34 (19 ;46)		27 (16 ; 37)
Différence en valeur absolue du nombre annuel comparative-ment à vilantérol (IC 95%)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Délai de survenue de la première exacerbation : Hazard ratio (IC 95%)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
% de réduction du risque		20		28		24
Valeur du p		0,036		0,002		$p < 0,001$

Dans une analyse groupée des données à la semaine 52 des études HZC102970 et HZC102871, une amélioration de la moyenne ajustée du VEMS résiduel (42 mL IC 95%:19 ; 64 mL, $p < 0,001$) de l'association furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes a été observée comparativement au vilantérol 22 microgrammes. L'effet bronchodilatateur sur 24 heures du furoate de fluticasone/vilantérol était maintenu depuis la première prise jusqu'à la fin du traitement de 1 an sans perte d'efficacité apparente (pas de tachyphylaxie).

Globalement, sur l'ensemble des deux études 2009 (62%) patients avaient des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaire à la visite de sélection. L'incidence des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaire était similaire entre les groupes de traitement avec des patients atteints le plus fréquemment d'hypertension artérielle (46%), d'hypercholestérolémie (29%) et de diabète (12%). Des effets similaires sur la réduction des exacerbations modérées et sévères ont été observés dans ce sous-groupe comparativement à la population globale. Chez les patients ayant des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaires, un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus faible a été observé avec le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes comparativement au vilantérol (taux moyens annuels ajustés de 0,83 et 1,18 respectivement, 30% de réduction (IC 95 % : 16 ; 42% ; $p < 0,001$). Une amélioration de la moyenne ajustée du VEMS résiduel a également été observée (44 mL IC 95 % : 15 ; 73mL ; ($p = 0,003$) dans ce sous-groupe à la semaine 52 pour la comparaison du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes par rapport au vilantérol 22 microgrammes.

Etudes de durées > 1 an

SUMMIT était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle évaluant l'effet sur la survie du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes en comparaison avec un placebo chez 16 485 patients. Le critère d'évaluation principal était la mortalité toutes causes confondues et un critère d'évaluation secondaire était composé d'un ensemble d'événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire sous traitement, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable, ou accident ischémique transitoire).

Avant la randomisation, les patients devaient arrêter les médicaments qu'ils utilisaient à l'inclusion pour le traitement de leur BPCO comprenant l'association de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés (28%), les bronchodilatateurs de longue durée d'action seuls (11%) et les corticostéroïdes inhalés seuls (4%). Les sujets ont ensuite été randomisés pour recevoir soit du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes, du furoate de fluticasone 92 microgrammes, du vilantérol 22 microgrammes, ou un placebo, et ont été traités en moyenne pendant 1,7 ans ($S = 0,9$ an).

Les sujets présentaient une BPCO modérée (à la sélection, VEMS moyen (exprimé en pourcentage) après l'administration d'un bronchodilatateur de 60% [écart type = 6%]), et des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires. Soixante et un pour cent des patients n'avaient pas eu d'exacerbation dans les 12 mois précédant l'inclusion et 39% avaient eu au moins une exacerbation modérée/sévère.

La mortalité toutes causes confondues était : furoate de fluticasone/vilantérol, 6,0% ; placebo, 6,7% ; furoate de fluticasone, 6,1% ; vilantérol, 6,4%. La mortalité toutes causes confondues ajustée en fonction de l'exposition pour 100 patients/an (%/an) était : furoate de fluticasone/vilantérol, 3,1 %/an ; placebo, 3,5 %/an ; furoate de fluticasone, 3,2 %/an ; et vilantérol, 3,4 %/an. Le taux de mortalité avec le furoate de fluticasone/vilantérol n'était pas significativement différent de celui observé avec le placebo (HR 0,88 ; 95% IC : 0,74 à 1,04 ; $p = 0,137$), le furoate de fluticasone (HR 0,96 ; 95% IC : 0,81 à 1,15 ; $p = 0,681$) ou le vilantérol (HR 0,91 ; 95% IC : 0,77 à 1,09 ; $p = 0,299$).

Le risque d'événement cardiovasculaire avec le furoate de fluticasone/vilantérol n'était pas significativement différent de celui observé avec le placebo (HR 0,93 ; 95% IC : 0,75 à 1,14), le furoate de fluticasone (HR 1,03 ; 95% IC : 0,83 à 1,28) ou le vilantérol (HR 0,94 ; 95% IC : 0,76 à 1,16).

Etudes versus association salmétérol/propionate de fluticasone

Dans une étude menée sur 12 semaines (HZC113107) chez des patients ayant une BPCO, les associations furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes administrée une fois par jour le matin et salmétérol/FP 50/500 microgrammes administrée deux fois par jour ont toutes deux amélioré la fonction pulmonaire par rapport à l'inclusion, avec une augmentation moyenne ajustée au traitement par rapport à l'inclusion du VEMS moyen pondéré sur 24 heures de 130 mL avec furoate de fluticasone/vilantérol et 108 mL avec salmétérol/FP. La variation de la moyenne ajustée entre les groupes de traitement de 22 mL (IC 95 % : -18 ; 63 mL) n'était pas statistiquement significative ($p = 0,282$). La variation moyenne ajustée du VEMS résiduel à J85 par rapport à l'inclusion était de 111 mL dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol et de 88 mL dans le groupe FP/salmétérol ; la différence de 23 mL (IC 95 % : -20 ; 66 mL) entre les groupes de traitement n'était pas cliniquement ou statistiquement significative ($p = 0,294$).

Aucune étude comparative versus salmétérol/FP ou versus les autres bronchodilatateurs établis n'a été conduite afin de comparer de façon adéquate les effets sur les exacerbations dans la BPCO.

Population pédiatrique

Asthme

L'efficacité et la sécurité de l'association furoate de fluticasone (FF)/vilantérol (VI) administré une fois par jour comparé à FF administré une fois par jour dans le traitement de l'asthme chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans ont été évaluées dans un essai clinique multicentrique randomisé, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines avec une semaine de suivi (HZA107116) impliquant 673 patients présentant un asthme non contrôlé par une corticothérapie inhalée.

Tous les patients recevaient un traitement stable de l'asthme [bêta-agoniste de courte durée d'action ou antagoniste muscarinique de courte durée d'action plus corticostéroïde inhalé (CSI)] pendant au moins 4 semaines avant la visite 1. Les patients présentaient des symptômes (c'est-à-dire, restaient non contrôlés) sous leur traitement antiasthmatique.

Les patients ont été traités par furoate de fluticasone/vilantérol 46/22 microgrammes (337 patients) ou par furoate de fluticasone 46 microgrammes (336 patients). Deux patients, un dans chaque bras, n'ont pas pu être évalués en termes d'efficacité.

Le critère d'évaluation principal était le changement moyen pendant les semaines 1 à 12 de la période de traitement par rapport à l'inclusion, du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal mesuré quotidiennement par suivi électronique avant la prise du traitement (différence entre l'association FF/VI et FF). Le changement par rapport à l'inclusion du pourcentage de périodes de 24 heures sans traitement de secours au cours des semaines 1 à 12 de la période de traitement était un critère d'évaluation secondaire dans la population âgée de 5 à 11 ans. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre FF/VI 46/22 microgrammes et FF 46 microgrammes (Tableau 3). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de cette étude.

Après la fin de l'étude HZA107116, des défauts dans la conduite de l'étude ont été identifiés dans deux sites de l'étude, impliquant au total 4 patients randomisés (FF/VI 46/22 microgrammes $n = 1$, FF 46 microgrammes $n = 3$). Une analyse complémentaire excluant ces 4 patients, a été réalisée *a posteriori*.

Les résultats de cette analyse (Tableau 3) sont concordants avec ceux de l'analyse prédéfinie.

Tableau 3 : Résultats des critères d'évaluation primaire et secondaire (analyse complémentaire *a posteriori*).

Semaine 1 à 12	Furoate de fluticasone/Vilantérol* n=335	Furoate de fluticasone* n=332
Critère de jugement principal		
Changement par rapport à l'inclusion du DEP AM (L/min)		
LS Changement moyen (ET)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Différence (FF/VI vs FF) (IC 95 %), valeur du p	3,5 (-1,7 ; 8,7), p=0,188	
Critère de jugement secondaire		
Changement par rapport à l'inclusion du pourcentage de périodes de 24 heures sans recours à un traitement de secours		
LS Changement moyen (ET)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Différence (FF/VI vs FF) (IC 95 %), valeur du p	1,1 (-3,8 ; 6,0), p=0,659	

* Les patients recevaient FF/VI 46/22 microgrammes OD vs FF 46 microgrammes OD.

OD = Once Daily (une fois par jour), LS = least squares (moindres carrés), ET = écart type, IC = intervalle de confiance, n = nombre de personnes participants à l'étude (ITT = intention de traiter : 337 pour FF/VI et 336 pour FF).

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Relvar Ellipta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone et du vilantérol administré par voie inhalée est en moyenne de 15,2% et 27,3%, respectivement. La biodisponibilité orale du furoate de fluticasone et du vilantérol est faible, en moyenne de 1,26% et <2%, respectivement. Au regard de cette faible biodisponibilité orale, l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilantérol après une administration par voie inhalée s'explique principalement par l'absorption de la portion inhalée de la dose délivrée au poumon.

Distribution

Après une administration intraveineuse de furoate de fluticasone et de vilantérol des volumes de distribution moyens à l'état d'équilibre sont importants, respectivement de 661 L et 165 L.

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont faiblement liés aux globules rouges. *In vitro*, la liaison du furoate de fluticasone et du vilantérol aux protéines plasmatiques humaines est élevée, en moyenne >99,6% et 93,9%, respectivement. Il n'y a pas de diminution du taux de liaison aux protéines plasmatiques du furoate de fluticasone et du vilantérol chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), cependant, l'impact sur l'exposition systémique du furoate de fluticasone ou du vilantérol est considéré comme faible lors de l'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol avec des inhibiteurs de la P-gp, en raison de la bonne absorption de ces molécules.

Métabolisation

D'après les données *in vitro*, les principales voies métaboliques du furoate de fluticasone et du vilantérol chez l'homme sont principalement médiées par le cytochrome CYP3A4.

Le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par hydrolyse d'un groupe carbothiate S-fluorométhyle, en métabolites ayant une activité corticoïde significativement réduite. Le vilantérol est principalement métabolisé par une O-desalkylation en une série de métabolites ayant une activité agoniste β_1 et β_2 significativement réduite.

Élimination

Après administration orale, le furoate de fluticasone est principalement éliminé chez l'Homme par l'excrétion presque exclusive de ses métabolites dans les selles, avec une dose radiomarquée récupérée <1% éliminée dans les urines.

Après une administration orale, le vilantérol est principalement éliminé par l'excrétion de ses métabolites dans les urines et les selles avec respectivement environ 70% et 30% de la dose radiomarquée selon une étude réalisée chez l'Homme par voie orale. La demi-vie apparente d'élimination du vilantérol dans le plasma après une administration unique par voie inhalée de furoate de fluticasone/vilantérol était, en moyenne, de 2,5 heures. La demi-vie effective d'accumulation du vilantérol, déterminée à partir de l'administration par inhalation de doses répétées de vilantérol 25 microgrammes, est de 16,0 heures chez les sujets asthmatiques et de 21,3 heures chez les patients ayant une BPCO.

Population pédiatrique

Chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus), il n'y a pas de recommandation d'adaptation posologique.

La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol ont été étudiées chez les enfants entre 5 et 11 ans, mais aucune recommandation ne peut être formulée concernant la posologie (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

Populations spécifiques

Patients âgés

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol ont été évalués dans des études de phase III dans la BPCO et dans l'asthme. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge (12 à 84 ans) sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol chez les sujets asthmatiques.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone chez les patients ayant une BPCO alors qu'il y a une augmentation (37%) de l'ASC₍₀₋₂₄₎ du vilantérol dans la tranche d'âge 41 à 84 ans. Pour un sujet âgé (84 ans) et de faible poids (35 kg) l'ASC₍₀₋₂₄₎ du vilantérol est estimée être plus importante de 35% comparativement à la population de référence (patients ayant une BPCO, âgés de 60 ans et avec un poids de 70 kg), alors que la C_{max} était inchangée. Il est peu probable que ces différences soient cliniquement pertinentes. Il n'y a pas de recommandation d'adaptation posologique chez les patients âgés asthmatiques ou ayant une BPCO.

Insuffisance rénale

Une étude de pharmacologie clinique avec le furoate de fluticasone/vilantérol a montré qu'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) n'entraînait pas d'exposition significativement plus importante au furoate de fluticasone ou au vilantérol ou d'effets systémiques plus marqués des corticoïdes ou des agonistes bêta₂-adrénergiques comparativement aux sujets sains.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance rénale.

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

Insuffisance hépatique

Après l'administration de doses répétées de furoate de fluticasone/vilantérol pendant 7 jours, une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone a été observée (jusqu'à trois fois d'après la mesure de l'ASC₍₀₋₂₄₎) chez les sujets avec une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C) comparativement aux sujets sains. Cette augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone chez les sujets avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B ; furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 microgrammes), était associée à une réduction moyenne de 34% du cortisol sérique comparativement aux sujets sains. L'exposition systémique au furoate de fluticasone normalisée par la dose était similaire chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child-Pugh B ou C).

Après l'administration de doses répétées de furoate de fluticasone/vilantérol pendant 7 jours, il n'y a pas eu d'augmentation significative de l'exposition systémique au vilantérol (C_{max} et ASC) chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Child-Pugh A, B ou C).

L'association furoate de fluticasone/vilantérol n'a pas eu d'effet bêta₂-adrénergique cliniquement significatif (fréquence cardiaque ou kaliémie) chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère ou modérée (vilantérol, 22 microgrammes) ou avec une insuffisance hépatique sévère (vilantérol, 12,5 microgrammes) comparativement aux volontaires sains.

Autres populations spécifiques

Chez les sujets asthmatiques d'Asie de l'Est, du Japon et d'Asie du Sud Est (12-13% des sujets), les estimations de l'ASC₍₀₋₂₄₎ du furoate de fluticasone étaient en moyenne de 33% à 53% plus importantes comparativement aux autres groupes ethniques. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que l'exposition systémique plus importante dans cette population était associée à un effet plus important sur l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. En moyenne, pour les sujets d'origine asiatique, la C_{max} du vilantérol est estimée être de 220 à 287% plus importante et l'ASC₍₀₋₂₄₎ comparable par rapport aux autres groupes ethniques. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que cette C_{max} plus importante du vilantérol entraîne des effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque.

Chez les patients ayant une BPCO, les estimations de l'ASC₍₀₋₂₄₎ du furoate de fluticasone pour les sujets d'Asie de l'Est, du Japon et d'Asie du Sud Est (13-14% des patients) étaient en moyenne de 23% à 30% plus importantes comparativement aux sujets caucasiens. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que l'exposition systémique plus importante dans cette population était associée à un effet plus important sur l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. L'origine ethnique n'avait pas d'impact sur les estimations des paramètres de pharmacocinétique du vilantérol chez les patients ayant une BPCO.

Sexe, poids et index de masse corporelle (IMC)

Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir des données d'une étude de phase III menée chez 1213 sujets asthmatiques (712 femmes) et 1225 patients ayant une BPCO (392 femmes), il n'a pas été mis en évidence d'influence du sexe, du poids et de l'IMC (indice de masse corporelle) sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone.

Selon une analyse pharmacocinétique de population conduite chez 856 sujets asthmatiques (500 femmes) et 1091 patients ayant une BPCO (340 femmes), il n'a pas été mis en évidence d'influence du sexe, du poids et de l'IMC sur la pharmacocinétique du vilantérol.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire au regard du sexe, du poids ou de l'IMC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets toxicologiques et pharmacologiques observés avec le furoate de fluticasone ou le vilantérol dans les études non cliniques, sont ceux qui sont typiquement associés aux corticoïdes ou agonistes bêta₂-adrénergiques. L'administration du furoate de fluticasone associée au vilantérol n'entraîne pas de toxicité significative spécifique.

Genotoxicité et cancérogénicité

Furoate de fluticasone

D'après une série d'études standards, le furoate de fluticasone n'était pas génotoxique. D'après des études par voie inhalée conduites durant toute la vie des rats ou des souris avec des expositions similaires à celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), le furoate de fluticasone n'était pas cancérogène.

Trifénatate de vilantérol

Dans les études de génotoxicité, le vilantérol (sous forme alpha-phenylcinnamate) et l'acide triphenylacétique n'étaient pas génotoxiques ce qui indique que le vilantérol (sous forme de trifénatate) n'expose pas l'homme à un risque génotoxique.

Comme observés avec les autres agonistes bêta₂-adrénergiques, le trifénatate de vilantérol a entraîné des effets prolifératifs au niveau de l'appareil reproducteur du rat femelle et de la souris et au niveau de la glande pituitaire chez le rat dans les études menées avec administration par voie inhalée durant toute la vie des rats ou des souris. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de survenue de tumeurs chez les rats ou les souris à des expositions, respectivement, 1,2 ou 30 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur base de l'ASC.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Furoate de fluticasone

Les effets observés après administration par voie inhalée du furoate de fluticasone en association au vilantérol chez les rats étaient similaires à ceux observés avec le furoate de fluticasone seul.

Le furoate de fluticasone n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins, mais a retardé le développement des rats et a entraîné l'avortement des lapines à des doses toxiques pour la mère. Il n'y a pas eu d'effets sur le développement des rats à des expositions approximativement 3 fois plus importantes que celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur base de l'ASC.

Trifénatate de vilantérol

Le trifénatate de vilantérol n'était pas tératogène chez les rats. Dans les études chez les lapins, le trifénatate de vilantérol administré par voie inhalée a entraîné des effets similaires à ceux rencontrés avec les autres agonistes bêta₂-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes à la naissance, fusion sternébrale et flexion du membre/mauvaise rotation). Lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, il n'y a pas eu d'effet à des expositions 84 fois plus importantes que celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'ASC.

Ni le furoate de fluticasone ni le trifénatate de vilantérol n'ont entraîné d'effets indésirables sur la fertilité ou sur le développement pré-natal et post-natal des rats.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de l'humidité.

Inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet, la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé. La date doit être mentionnée dès que l'inhalateur est sorti de sa barquette.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps gris clair, d'un couvercle jaune 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 avec un opercule détachable.

L'inhalateur est un dispositif à plusieurs parties constitué de polypropylène, de polyéthylène à haute densité, de polyoxyméthylène, de téréphtalate de polybutylène, d'acrylonitrile butadiène styrène, de polycarbonate et d'acier inoxydable.

L'inhalateur contient deux bandes en feuilles d'aluminium laminées thermoformées qui délivrent un total de 14 ou 30 doses (quantité pour 14 ou 30 jours).

Boîtes de 14 ou 30 doses. Conditionnement multiple de 3 inhalateurs x 30 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
D24 YK11

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

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

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

Date de première autorisation : 13 novembre 2013
Date de dernier renouvellement : 26 juillet 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12 mars 2025 (version 19)

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