RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incruse Ellipta 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 55 microgrammes d'uméclidinium (équivalant à 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 62,5 microgrammes d'uméclidinium, équivalant à 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium.

Excipient à effet notoire
Chaque dose délivrée contient approximativement 12,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation, en récipient unidose (poudre pour inhalation)

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Incruse Ellipta est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est une inhalation une fois par jour.

Le traitement doit être administré chaque jour à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est une inhalation une fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle.

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

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'uméclidinium n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'uméclidinium dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication de la BPCO.
Mode d'administration

Utilisation par inhalation exclusivement.

Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses (quantité pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 7 doses (quantité pour 7 jours).

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 devra être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsqu'il est prêt à débuter son traitement.

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.

Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament.

Instructions pour l'utilisation

a) Préparer une dose

Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué.

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche une dose en moins pour le confirmer.

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses 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. Ne pas expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts.

- 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 pas 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 **chiffon sec** avant de fermer le couvercle.

c) Fermer l'inhalateur

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

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

Bronchospasme paradoxal

L'administration de l'uméclidinium peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement interrompu, et remplacé par un autre traitement si nécessaire.

Aggravation de la maladie

L'uméclidinium est destiné au traitement continu de la BPCO. Il n'est pas destiné à être utilisé en traitement dit "de secours" pour traiter des symptômes aigus survenant au cours d'épisodes aigus de bronchospasme. Dans ce cas, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par l'uméclidinium, l'état clinique du patient et son traitement de la BPCO devront être réévalués.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés avec les antagonistes des récepteurs muscariniques, dont fait partie l'uméclidinium (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire non contrôlée et cliniquement pertinente ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'uméclidinium doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en particulier en cas d'arythmies cardiaques.

Activité anti-muscarinique

Du fait de son activité anti-muscarinique, l'uméclidinium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé.

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.

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

Il est peu probable que des interactions cliniquement significatives surviennent avec l'uméclidinium aux doses cliniques du fait des faibles concentrations plasmatiques obtenues après administration par voie inhalée.

Autres anti-muscariniques

L'administration concomitante de l'uméclidinium avec d'autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action, ou des médicaments contenant cette substance active n'a pas été étudiée. Elle n'est pas recommandée en raison de la potentialisation du risque de survenue des effets indésirables des antagonistes des récepteurs muscariniques inhalés.

Interactions métaboliques ou avec les transporteurs

L'uméclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'uméclidinium à l'état d'équilibre a été évaluée chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Aucun effet n'a été observé sur l'ASC ou la C_{max} de l'uméclidinium administré à une dose 4 fois plus élevée que la dose thérapeutique. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,3 a été observée à une dose 8 fois plus élevée, sans effet sur la C_{max} de l'uméclidinium. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue lorsque l'uméclidinium 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).

L'uméclidinium est un substrat du transporteur 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 à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Aucun effet du vérapamil n'a été observé sur la C_{max} de l'uméclidinium. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration du vérapamil. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque l'uméclidinium est administré de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

Autres médicaments de la BPCO

Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été conduite *in vivo*, l'uméclidinium inhalé a été utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments de la BPCO, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte et de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés, sans que soit mis en évidence d'interactions médicamenteuses.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'uméclidinium chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de l'uméclidinium aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion de l'uméclidinium dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu.

La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Incruse 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 pas de données sur les effets de l'uméclidinium sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'uméclidinium sur la fertilité.

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

L'uméclidinium n'a 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 tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont la rhinopharyngite (6%) et l'infection des voies respiratoires supérieures (5%).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance de l'uméclidinium a été évalué chez les patients présentant une BPCO ayant reçu des doses de 55 microgrammes ou plus pendant au maximum un an. Cela inclut les patients ayant reçu la dose recommandée de 55 microgrammes une fois par jour.

Les fréquences des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des incidences brutes observées dans des études d'efficacité, de l'étude de tolérance à long terme (ayant inclus des patients traités par l'uméclidinium), des études conduites depuis la commercialisation et des déclarations spontanées.

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente (≥ 1/10) ; fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquente (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à <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	**Effet indésirable**	**Fréquence**
Infections et infestations	Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire Sinusite Pharyngite	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : rash, urticaire et prurit Réactions anaphylactiques	Peu fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalée Dysgueusie Vertiges	Fréquent Peu fréquent Indéterminée
Affections oculaires	Douleur oculaire Glaucome Vision trouble Augmentation de la pression intraoculaire	Rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie Fibrillation auriculaire Rythme idioventriculaire accéléré Tachycardie supraventriculaire Extrasystoles supraventriculaires	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Douleur oropharyngée Dysphonie	Fréquent Fréquent Peu fréquent
Affections gastro-intestinaux	Constipation Sécheresse buccale	Fréquent Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie	Indéterminée Indéterminée

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

Les effets potentiels d'un surdosage avec l'uméclidinium sont l'apparition des signes et symptômes qui sont les réactions indésirables connus des antagonistes muscariniques inhalés (tels que : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie).

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et doit être placé sous surveillance si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments des pathologies respiratoires obstructives, anticholinergiques, code ATC : R03BB07

Mécanisme d'action

L'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (également appelé anticholinergique) de longue durée d'action. Ce dérivé de la quinuclidine, antagoniste du récepteur muscarinique, agit sur de multiples sous-types de récepteurs cholinergiques muscariniques. L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs cholinergiques muscariniques au niveau des muscles lisses bronchiques. Les données *in vitro* ont mis en évidence une réversibilité lente au niveau du récepteur muscarinique M3 humain et une durée d'action prolongée *in vivo* lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude de phase III conduite sur une durée de 6 mois (étude DB2113373), l'uméclidinium, en une prise par jour, a entrainé une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS]) par rapport au placebo sur 24 heures. L'amélioration moyenne de 102 ml par rapport au placebo ($p<0,001$*) était mise en évidence 30 minutes après administration de la première dose. La moyenne des améliorations maximales du VEMS mesuré au cours des 6 premières heures après l'administration étaient de 130 mL par rapport au placebo ($p<0,001$*) à 24 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie au cours de la durée d'administration de l'uméclidinium.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'uméclidinium 500 microgrammes (en récipient unidose) sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude spécifique portant sur l'intervalle QT contrôlée contre placebo et moxifloxacine chez 103 volontaires sains. Après administration de doses répétées d'uméclidinium 500 microgrammes une fois par jour pendant 10 jours, aucun effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QT (après correction par la méthode de Fridericia), ou sur la fréquence cardiaque, n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique de l'uméclidinium, administré une fois par jour, a été évaluée dans deux études cliniques pivots de phase III regroupant un total de 904 patients adultes présentant une BPCO et recevant l'uméclidinium ou du placebo : une étude sur 12 semaines (AC4115408) et une étude sur 24 semaines (DB2113373).

Etudes pivots d'efficacité :

Effets sur la fonction pulmonaire

Les deux études pivots de 12 et 24 semaines ont montré que la prise d'uméclidinium était associée à des améliorations de la fonction pulmonaire (définies par une modification du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion et choisies comme critère principal d'efficacité dans chacune des études) comparativement aux groupes de patients traités par placebo, statistiquement et cliniquement significatives à l'issue de la durée de traitement (*voir tableau 1*). Les effets bronchodilatateurs de l'uméclidinium comparativement au placebo ont été mis en évidence après le premier jour de traitement dans les deux études et ont été maintenus au cours des périodes de traitement de 12 et 24 semaines.

Aucune atténuation de l'effet bronchodilatateur n'a été mise en évidence à l'issue de la durée du traitement.

Tableau 1: VEMS résiduel (mL) à la semaine 12 et à la semaine 24 (critère d'évaluation principal)

Traitement avec l'uméclidinium 55 µg	Etude de 12 semaines Différence entre les traitements[1] Intervalle de confiance à 95% valeur p	Etude de 24 semaines Différence entre les traitements[1] Intervalle de confiance à 95% valeur p
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

µg = microgrammes
[1].Moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95%)

Dans l'étude pivot de 12 semaines, une amélioration plus importante et statistiquement significative de la moyenne ajustée du VEMS mesuré dans les 6 heures suivant la prise du traitement a été mise en évidence à 12 semaines par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (166 mL, p<0,001). Dans l'étude pivot de 24 semaines, une amélioration plus importante de la moyenne ajustée du VEMS mesuré dans les 6 heures suivant la prise du traitement a été mise en évidence à 24 semaines par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (150 mL, p<0,001*).

Résultats sur les symptômes

Dyspnée :

Dans l'étude de 12 semaines, il n'a pas été observé d'amélioration statistiquement significative avec l'uméclidinium comparativement au placebo sur le score focal TDI à 12 semaines (1,0 unité, p=0,05). Dans l'étude de 24 semaines, une amélioration statistiquement significative a été mise en évidence avec l'uméclidinium, comparativement au placebo, sur le score focal TDI à 24 semaines (1,0 unité, p<0,001).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la différence minimale cliniquement importante (DMCI) d'1 unité du score focal TDI à 12 semaines était plus élevée avec l'uméclidinium (38 %) qu'avec le placebo (15 %) dans l'étude sur 12 semaines. De même, une proportion plus importante de patients a amélioré d'au moins 1 unité le score focal TDI avec l'uméclidinium (53 %) qu'avec le placebo (41 %) à la semaine 24 dans l'étude de 24 semaines.

Qualité de vie liée à la santé :

L'uméclidinium a également entraîné une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ; une diminution du score SGRQ total a été observée à 12 semaines comparativement au placebo (-7 ,90 unités, p<0,001) dans l'étude de 12 semaines. Comparativement au placebo, une amélioration plus importante du score SGRQ total par rapport à l'inclusion a été observée à 24 semaines pour l'uméclidinium (-4,69 unités, p<0,001*) dans l'étude sur 24 semaines.

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la DMCI du score SGRQ (définie par une diminution de 4 unités par rapport au score initial) à 12 semaines était supérieure avec l'uméclidinium 55 microgrammes (44 %) comparativement au placebo (26 %) dans l'étude de 12 semaines. De même, une proportion plus importante de patients a atteint au moins la DMCI pour l'uméclidinium à 24 semaines (44 %) par rapport au placebo (34 %) dans l'étude de 24 semaines.

Exacerbations de la BPCO
Dans l'étude de 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients présentant une BPCO symptomatique, l'uméclidinium a réduit de 40% le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO comparativement au placebo (analyse du délai de survenue de la première exacerbation ; rapport de risque (Hazard Ratio) de 0,6 ; IC 95% : [0,4, 1,0], (p=0,035*).
La probabilité de survenue d'une exacerbation chez les patients recevant l'uméclidinium était de 8,9% à la semaine 24 comparativement à 13,7% avec le placebo. Ces études n'ont pas été conçues spécifiquement pour évaluer l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients sortaient de l'étude en cas d'exacerbation.

Utilisation de médicaments dits "de secours"
Dans l'étude de 12 semaines, l'uméclidinium a entraîné une diminution statistiquement significative de l'utilisation de salbutamol comme médicament de secours par rapport au placebo (en moyenne, réduction de 0,7 bouffées par jour au cours des semaines 1-12, p=0,025) et a été associé à un pourcentage plus élevé de jours sans médicament de secours (en moyenne 46,3 %) comparativement au placebo (en moyenne 35,2 % ; aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation). Dans l'étude de 24 semaines de traitement avec l'uméclidinium, la moyenne (écart-type) de la variation du nombre de bouffées de salbutamol pris en tant que médicament dit "de secours" sur la période de 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion était -1,4 (0,20) pour le placebo et -1,7 (0,16) pour l'uméclidinium (différence = -0,3 [IC 95% : -0,8 ; 0,2 (p=0,276). Les patients recevant l'uméclidinium avaient un pourcentage plus élevé du nombre de jours sans médicament de secours (en moyenne 31,1%) comparativement au placebo (en moyenne 21,7%). Aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation.

Etudes d'efficacité
Dans une étude randomisée en double aveugle de 52 semaines (CTT116855, IMPACT) incluant 10 355 patients adultes atteints de BPCO symptomatique ayant présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère au cours des 12 mois précédents, le traitement avec furoate de fluticasone / uméclidinium / vilantérol (FF / UMEC / VI 92/55/22 microgrammes) administré une fois par jour en inhalation unique a été comparé au traitement par l'association furoate de fluticasone / vilanterol (FF / VI 92/22 microgrammes). Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères sous traitement chez les sujets traités par l'association FF / UMEC / VI par rapport à l'association FF / VI. Le taux annuel moyen d'éxarcerbation était respectivement de 0,91 et 1,07 pour l'association FF / UMEC / VI et l'association FF / VI (rapport de risques : 0,85 ; IC 95% : [0,80 ; 0,90] ; p<0,001).

À la semaine 52, une amélioration statistiquement significative de la variation par rapport à la valeur initiale du VEMS, exprimé en moyenne des moindres carrés a été observée avec le traitement par l'association FF / UMEC / VI par rapport à l'association FF / VI (changement moyen : +94 mL

vs -3 mL; différence due au traitement : 97 ml; IC 95 % : [85 ; 109] ; p <0,001).

Dans deux études de 12 semaines contrôlées contre placebo (200109 et 200110) chez des patients adultes atteints de BPCO, l'ajout de l'uméclidinium à l'association furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) (92/22 microgrammes) une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du VEMS résiduel (critère de jugement principal) par rapport à l'association placebo/FF/VI à J85 (124 ml IC 95 % [93 ; 154] (p<0,001) et 122 ml IC 95% [91 ; 152] (p<0,001).

Les améliorations de la fonction pulmonaire se sont accompagnées d'une diminution du recours au salbutamol pendant les semaines 1 à 12 par rapport au groupe placebo/FF/VI (- 0,4 bouffées par jour IC 95 % [-0,7 : -0,2] (p<0,001) et -0,3 bouffées par jour IC 95 % [-0,5 ; -0,1] (p=0.003)). Néanmoins, les améliorations du score SGRQ à la semaine 12 n'étaient pas statistiquement significatives (200109) ni cliniquement pertinentes (200109 et 200110). La durée limitée de ces deux études et le nombre réduit d'épisodes d'exacerbation ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'effet de l'uméclidinium sur les exacerbations de BPCO.

Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques avec l'association de l'uméclidinium à FF/VI qui ne soient déjà connus avec chacun des principes actifs.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie inhalée de l'uméclidinium à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale 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 suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

Distribution

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

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). L'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination

La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée (ou 73 % de la radioactivité récupérée) étaient éliminés dans les fèces, environ 192 heures après l'administration. L'élimination urinaire représentait 22 % de la dose radiomarquée administrée, environ 168 heures après l'administration (soit 27 % de la radioactivité récupérée). L'excrétion de dérivés dans les fèces après administration intraveineuse reflétait une sécrétion biliaire. Après administration orale à des sujets sains de sexe masculin, la radioactivité était principalement éliminée dans les fèces (92 % de la dose radiomarquée administrée ou 99 % de la radioactivité récupérée), environ 168 heures après l'administration. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité récupérée) était éliminé dans l'urine, suggérant une absorption négligeable après administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'uméclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours, 3 à 4 % de la substance active étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

Populations spécifiques
Personnes âgées
Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique de l'uméclidinium était comparable chez les patients atteints de BPCO âgés de 65 ans ou plus, et chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale
Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique
Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B), aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets insuffisants hépatiques modérés comparativement aux volontaires sains. L'uméclidinium n'a pas été évalué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Autres populations particulières
Une analyse de pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'uméclidinium en fonction de l'âge, de la race, du sexe, de l'utilisation de corticoïdes inhalés ou du poids. 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études non cliniques réalisées avec l'uméclidinium, les effets ont été ceux associés typiquement à l'action pharmacologique principale des antagonistes des antimuscariniques et/ou à l'irritation locale.

Toxicité sur la reproduction

Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tératogène au cours des études menées chez les rats ou les lapins avec l'uméclidinium. Dans une étude pré et post-natale chez le rat, l'administration sous-cutanée de l'uméclidinium a provoqué une diminution du gain de poids maternel et de la consommation de nourriture ainsi qu'une légère diminution du poids chez les petits nés de mères traitées à la dose de 180 microgrammes/kg/jour (environ 80 fois supérieure à l'exposition clinique humaine à une dose de 55 microgrammes d'uméclidinium sur la base de l'ASC).

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 30°C. Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit être maintenu à température ambiante pendant au moins une heure avant utilisation.

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 sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet, la date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La date doit être inscrite lors de l'ouverture de la barquette pour la première utilisation de l'inhalateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps gris, d'un couvercle vert clair 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 constitué de divers composés en polypropylène, polyéthylène à haute densité, polyoxyméthylène, téréphtalate de polybutylène, acrylonitrile butadiène styrène, polycarbonate et en acier inoxydable.

L'inhalateur contient deux plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium laminées de 7 ou 30 doses (quantité correspondant à 7 ou 30 jours de traitement).

Boîtes contenant un inhalateur de 7 ou 30 doses.
Conditionnement multiple de 90 (3 inhalateurs de 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/1/14/922/001
EU/1/14/922/002
EU/1/14/922/003

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014
Date du dernier renouvellement : 11 janvier 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

17 juillet 2025

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

* Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.