

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 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 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium, équivalent à 55 microgrammes d'uméclidinium et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium, équivalent à 62,5 microgrammes d'uméclidinium et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

### Excipient à effet notoire

Chaque dose délivrée contient approximativement 24 mg de lactose (sous forme monohydrate).

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 clair (ELLIPTA) avec un couvercle rouge et un compteur de doses.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ANORO 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 maximale recommandée est de une inhalation une fois par jour.

ANORO ELLIPTA doit être administré tous les jours à la même heure afin de maintenir la bronchodilatation. En cas d'oubli d'une prise, l'administration suivante sera le lendemain, à l'heure habituelle.

#### *Populations spécifiques*

##### Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et 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'utilisation d'ANORO ELLIPTA n'a pas été étudiée 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'y a pas d'utilisation justifiée d'ANORO ELLIPTA dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

### Mode d'administration

Voie inhalée 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 ELLIPTA contient des doses préparées en récipient unidosé et est prêt à l'emploi.

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

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

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

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 dose 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 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**

#### Asthme

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

#### Bronchospasme paradoxal

L'administration de l'association uméclidinium/vilantérol 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.

#### Ne pas utiliser pour traiter un épisode aigu

L'uméclidinium/vilantérol n'est pas destiné à traiter un épisode aigu de bronchospasme.

#### Aggravation de la maladie

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 uméclidinium/vilantérol. 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 et les sympathomimétiques, dont l'association uméclidinium/vilantérol (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/vilantérol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère.

#### Activité anti-muscarinique

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

### Hypokaliémie

La prise d'agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peut entraîner une hypokaliémie significative chez certains patients, et donc potentiellement, des effets indésirables cardiovasculaires. Dans la majorité des cas, la diminution de la kaliémie est transitoire et ne nécessite pas de supplémentation.

Dans les essais cliniques avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif lié à l'hypokaliémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. L'uméclidinium/vilantérol doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments pouvant également entraîner une hypokaliémie (voir rubrique 4.5).

### Hyperglycémie

La prise d'agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peut entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients.

Dans les essais cliniques conduits avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif sur la glycémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être étroitement surveillée lors de l'initiation du traitement par l'association uméclidinium/vilantérol.

### Pathologies associées

L'association uméclidinium/vilantérol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsions ou de thyrotoxicose, et chez les patients présentant une réactivité exagérée aux agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques.

### 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**

Aux doses thérapeutiques, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par l'uméclidinium/vilantérol sont considérées comme peu probables compte tenu des faibles concentrations plasmatiques obtenues après une administration par voie inhalée.

### Antagonistes bêta-adrénergiques

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques, comme le vilantérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'utilisation concomitante des antagonistes bêta-adrénergiques sélectifs ou non sélectifs doit être évitée.

### Interactions métaboliques ou avec les transporteurs

Le vilantérol est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que : kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, ritonavir, télothromycine) peut inhiber le métabolisme du vilantérol et augmenter l'exposition systémique à celui-ci. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante du kétoconazole (400 mg) a augmenté l'ASC<sub>(0-t)</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du vilantérol respectivement de 65 % et 22 %. L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a pas été associée à une augmentation des effets systémiques liés aux agonistes bêta-adrénergiques sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QT (corrigé à l'aide de la méthode de Fridericia). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de l'association

umécliclidinium/vilantérol avec du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique du vilantérol et de survenue d'effets indésirables. Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du vilantérol.

L'umécliclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'umécliclidinium 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'umécliclidinium administré à une dose 8 fois plus élevée. Une augmentation de l'ASC de l'umécliclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,3 a été observée à une dose 16 fois plus élevée, sans effet sur la  $C_{max}$ . Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association umécliclidinium/vilantérol est administrée de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou lorsqu'elle est administrée à des patients génétiquement déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents).

L'umécliclidinium et le vilantérol sont des substrats 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'umécliclidinium et du vilantérol 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'umécliclidinium ou du vilantérol. Une augmentation de l'ASC de l'umécliclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration du vérapamil sans que soit observé d'effet sur l'ASC du vilantérol. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association umécliclidinium/vilantérol est administrée de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

#### Autres anti-muscariniques et sympathomimétiques

L'administration concomitante de l'association umécliclidinium/vilantérol avec d'autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action, des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques de longue durée d'action ou des médicaments contenant un de ces agents 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 ou des agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques inhalés (voir rubriques 4.4 et 4.9).

#### Hypokaliémie

L'effet hypokaliémiant possible des agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peut être potentialisé par l'association avec un traitement hypokaliémiant à base de dérivés de la méthylxanthine, de corticostéroïdes ou de diurétiques non épargneurs de potassium ; par conséquent ces médicaments devront être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

#### Autres médicaments de la BPCO

Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été conduite *in vivo*, l'association umécliclidinium/vilantérol inhalé a été utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments de la BPCO, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte 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 de donnée sur l'utilisation de l'umécliclidinium/vilantérol chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal avec des doses de vilantérol supérieures à celles utilisées en thérapeutique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de l'association umécliclidinium/vilantérol 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 ou du vilantérol dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, d'autres agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques sont détectés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par uméclidinium/vilantérol 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'association uméclidinium/vilantérol sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'uméclidinium ou du vilantérol sur la fertilité.

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

L'association uméclidinium/vilantérol n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la rhinopharyngite (9 %).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance d'ANORO ELLIPTA est basé sur l'expérience acquise avec l'association uméclidinium/ vilantérol et ses composants individuels, à partir du programme de développement clinique ayant inclus 6 855 patients atteints de BPCO et de la notification spontanée des effets indésirables. Au cours du programme de développement clinique, 2 354 patients ont reçu l'association uméclidinium/vilantérol une fois par jour dans les essais cliniques de phase III sur 24 semaines et plus, dont 1 296 patients ayant reçu la dose recommandée de 55/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines, 832 patients ayant reçu une dose plus élevée de 113/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines et 226 patients ayant reçu 113/22 microgrammes dans l'étude de 12 mois.

Les fréquences associées aux effets indésirables identifiés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des taux d'incidence bruts observés dans le cadre de cinq études cliniques sur 24 semaines et dans l'étude de tolérance de 12 mois.

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente ( $\geq 1/10$ ) ; fréquente ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquente ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$  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	Infection urinaire	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoire supérieures	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant :	
	Eruption cutanée	Peu fréquent
	Anaphylaxie, angioedème et urticaire	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
	Vertiges	Indéterminé
Affections oculaires	Vision trouble	Rare
	Glaucome	Rare
	Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
	Douleur oculaire	Rare
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent
	Rythme idioventriculaire accéléré	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Extrasystoles supraventriculaires	Peu fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Douleur oro-pharyngée	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare
Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent
	Bouche sèche	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Rare
	Dysurie	Rare
	Obstacle sous-vésical	Rare

#### 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 – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Les effets potentiels d'un surdosage avec l'association uméclidinium/vilantérol sont l'apparition des signes et symptômes dus à l'action de ses composants individuels, qui sont les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques inhalés (tels que : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie) ou ceux observés en cas de surdosage avec les autres agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (tels que : troubles du rythme cardiaque, tremblements, maux de tête, palpitations, nausées, hyperglycémie et hypokaliémie).

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, adrénérgiques associés à des anticholinergiques incluant les associations triples avec corticoïdes, code ATC : R03AL03

#### Mécanisme d'action

L'association uméclidinium/vilantérol est constituée d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action et d'un agoniste des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénérgiques de longue durée d'action (LAMA/LABA) administrés par voie inhalée. Après inhalation, les deux composés exercent une action locale sur les voies aériennes induisant une bronchodilatation par des mécanismes d'action distincts.

#### *Uméclidinium*

L'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (également appelé anticholinergique) de longue durée d'action. Ce dérivé de la quinuclidine agit sur de multiples sous-types de récepteurs muscariniques. L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs 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.

#### *Vilantérol*

Le vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénérgiques de longue durée d'action (LABA). L'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénérgiques, parmi lesquels le vilantérol, est au moins en partie liée à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire qui agit au niveau de la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique-3',5' (AMP cyclique) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation de l'AMP cyclique entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et une inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par diverses cellules, en particulier les mastocytes.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans les études de phase III conduites sur une durée de 6 mois, l'association uméclidinium/vilantérol en une prise par jour a entraîné une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire par rapport au placebo (mesurée par le volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS]) sur 24 heures. L'amélioration moyenne de 112 ml par rapport au placebo ( $p < 0,001^*$ ) était mise en évidence 15 minutes après administration de la première dose. La moyenne des améliorations maximales du VEMS mesuré au cours des 6 premières heures après l'administration était de 224 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 d'ANORO ELLIPTA.

#### *Électrophysiologie cardiaque*

L'effet de l'association uméclidinium/vilantérol sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude spécifique portant sur l'intervalle QT, contrôlée contre placebo et traitement actif (moxifloxacin) utilisant une administration quotidienne de l'association uméclidinium/vilantérol 113/22 microgrammes ou 500/100 microgrammes (soit huit fois la dose recommandée avec l'uméclidinium et quatre fois la dose recommandée avec le vilantérol, exprimée en dose unitaire) pendant 10 jours chez 103 volontaires sains. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de l'allongement de l'intervalle QT corrigé (méthode de Fridericia, QT<sub>c</sub>F), ajustée sur la valeur à l'inclusion était de 4,3 [IC 90 % : 2,2 ; 6,4] millisecondes

---

\*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.

10 minutes après administration de la dose de 113/22 microgrammes d'umécldinium/vilantérol, et de 8,2 [IC 90 % : 6,2 ; 10,2] millisecondes 30 minutes après administration de la dose de 500/100 microgrammes d'umécldinium/vilantérol. Par conséquent, aucun potentiel pro-arythmique cliniquement significatif lié à un allongement de l'intervalle QT n'a été observé avec la dose de 113/22 microgrammes d'umécldinium/vilantérol.

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a également été observée. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de la fréquence cardiaque, ajustée sur la valeur à l'inclusion, était de 8,4 [IC 90 % : 7,0 ; 9,8] battements/minute 10 minutes après administration de 113/22 microgrammes, et de 20,3 [IC 90 % : 18,9 ; 21,7] battements/minute 10 minutes après administration de 500/100 microgrammes d'umécldinium/vilantérol.

En outre, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque au cours d'un enregistrement Holter de 24 heures dans une étude conduite chez 53 patients atteints de BPCO, qui étaient traités avec l'association umécldinium/vilantérol à la dose 55/22 microgrammes une fois par jour pendant 6 mois ; ni dans une autre étude conduite chez 55 patients traités à la dose de 113/22 microgrammes une fois par jour pendant 6 mois, ni dans l'étude incluant 226 patients traités à la dose de 113/22 microgrammes une fois par jour pendant 12 mois.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique de l'association umécldinium/vilantérol administré une fois par jour a été évaluée dans huit études cliniques de phase III regroupant un total de 6835 patients adultes atteints de BPCO. 5618 patients sont issus de cinq études sur 6 mois (deux études contrôlées contre placebo et trois études contrôlées contre comparateur actif [tiotropium]). 655 patients sont issus de deux études de 3 mois évaluant la tolérance à l'effort/ la fonction pulmonaire et 562 patients sont issus d'une étude non contrôlée de 12 mois.

#### *Effets sur la fonction pulmonaire*

Plusieurs études ont montré que la prise d'ANORO ELLIPTA était associée à des améliorations de la fonction pulmonaire (définies par une modification du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion). Dans une étude de phase III de 6 mois, ANORO ELLIPTA a entraîné des améliorations statistiquement significatives du VEMS résiduel (critère de jugement principal) à 24 semaines comparativement au placebo, et à chacun des composants administrés en monothérapie. De plus, ANORO ELLIPTA a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du VEMS résiduel par rapport au tiotropium dans deux des trois études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 6 mois, et des améliorations numériquement plus importantes par rapport au tiotropium dans la troisième étude contrôlée contre comparateur actif (voir tableau 1). Aucune atténuation de l'effet bronchodilatateur n'a été mise en évidence à l'issue de la durée de traitement.

#### *Résultats sur les symptômes*

##### *Dyspnée :*

La prise d'ANORO ELLIPTA a entraîné une diminution cliniquement et statistiquement significative de la dyspnée évaluée par une augmentation du score focal TDI à 24 semaines (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo (voir tableau 1). Les améliorations du score focal TDI comparativement à chaque composant administré en monothérapie et au tiotropium n'étaient pas statistiquement significatives (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la différence minimale cliniquement importante (DMCI) d'1 unité du score focal du TDI à 24 semaines était plus élevée avec ANORO ELLIPTA (58 %) qu'avec le placebo (41 %) et qu'avec chacun des composants en monothérapie (53 % pour l'umécldinium et 51 % pour le vilantérol).

##### *Qualité de vie liée à la santé :*

ANORO ELLIPTA a également entraîné une amélioration 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 24 semaines comparativement au placebo et à chacun des composants administré en monothérapie (voir tableau 1). ANORO ELLIPTA a montré une diminution statistiquement significative du score SGRQ total comparativement au tiotropium dans une des trois études contrôlées avec comparateur actif (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la DMCI du score SGRQ (défini par une diminution de 4 unités par rapport au score initial) à 24 semaines était supérieure pour ANORO ELLIPTA (49 %) comparativement au placebo (34 %) et à chacun des composants administré en monothérapie (44 % pour l'uméclidinium et 48 % pour le vilantérol). Dans une étude avec comparateur actif, un pourcentage plus élevé de patients recevant ANORO ELLIPTA a obtenu une amélioration cliniquement pertinente du score SGRQ à la semaine 24 (53 %) comparativement au tiotropium (46 %). Dans les deux autres études contrôlées contre comparateur actif, une proportion identique de patients a atteint au moins la DMCI avec ANORO ELLIPTA et tiotropium ; 49 % et 54 % pour la dose de 55 microgrammes/22 microgrammes d'ANORO ELLIPTA et 52 % et 55 % pour le tiotropium.

#### *Utilisation de médicaments dits "de secours"*

Une diminution de l'utilisation de salbutamol utilisé comme médicament de secours pendant les semaines 1 à 24 par rapport aux données recueillies en début d'étude, a été observée dans le groupe traité par ANORO ELLIPTA comparativement aux groupes placebo et uméclidinium (voir tableau 1). Une augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours (en moyenne 11,1 %) a été observée dans le groupe ANORO ELLIPTA, alors qu'une diminution était observée dans le groupe placebo (en moyenne 0,9 %).

Dans les trois études de 6 mois contre comparateur actif, ANORO ELLIPTA a entraîné une diminution de l'utilisation du salbutamol en tant que médicament de secours comparativement au tiotropium avec des réductions statistiquement significatives observées dans deux de ces études (voir tableau 1). ANORO ELLIPTA a également été associé à une plus forte augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours, par rapport aux données recueillies en début d'étude dans les trois études (moyenne comprise entre 17,6 % et 21,5 %), comparativement au tiotropium (moyenne comprise entre 11,7 % et 13,4 %).

**Tableau 1. Résultats sur la fonction pulmonaire, les symptômes et la qualité de vie à la semaine 24**

Comparaison de traitements avec ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Différence entre les traitements <sup>1</sup> (Intervalle de confiance de 95 %, valeur p)			
	VEMS résiduel (ml)	TDI Score focal	SGRQ Score total	Utilisation de médicaments dits "de secours" <sup>3</sup>
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Placebo (N=280)	167 (128 ; 207) < 0,001	1,2 (0,7 ; 1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88 ; -3,13) < 0,001*	-0,8 (-1,3 ; -0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Uméclidinium 55 µg (N=418)	52 (17 ; 87) 0,004	0,3 (-0,2 ; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90 ; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0 ; -0,1) 0,014*
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Vilantérol 22 µg (N=421)	95 (60 ; 130) <0,001	0,4 (-0,1 ; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41 ; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3 ; 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N=454) versus tiotropium 18 µg (N=451) (Etude ZEP117115)	112 (81 ; 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61 ; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7 ; -0,2) < 0,001
ANORO ELLIPTA (N=207) versus tiotropium 18 µg (N=203) (Etude DB2113360)	90 (39 ; 141) <0,001	0,1 <sup>2</sup> (-0,4 ; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12 ; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2 ; -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N=217) versus tiotropium 18 µg (N=215) (Etude DB2113374)	60 (10 ; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85 ; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2 ; 0,0) 0,069

N= effectif de la population en intention de traiter

µg = microgrammes

n/e = non évalué

1. Moyenne des moindres carrés

2. Données regroupées issues des études DB2113360 et DB2113374

3. Différence dans la moyenne du nombre de bouffées par jour sur la période des semaines 1 à 24

Une dose plus élevée de l'association uméclidinium/vilantérol (113/22 microgrammes) a également été étudiée dans une étude clinique contrôlée contre placebo et dans deux des trois études contrôlées contre traitement actif sur 24 semaines. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour cette dose d'ANORO ELLIPTA et fournissent des données supplémentaires concernant l'efficacité d'ANORO ELLIPTA.

\*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.

### *Exacerbations de la BPCO*

Dans l'étude de 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients présentant une BPCO symptomatique, ANORO ELLIPTA a réduit de 50% 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 0,5 ; IC 95% : [0,3 0,8], ( $p=0,004^*$ ) ; de 20 % par rapport à l'umécldinium : HR = 0,8 ; IC 95% : [0,5 1,3], ( $p=0,391$ ) ; et de 30 % comparativement au vilantérol : HR = 0,7 ; IC 95% : [0,4 1,1], ( $p=0,121$ ). Dans les trois études avec comparateur actif chez des patients présentant une BPCO symptomatique, le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO a été diminué de 50 % par rapport au tiotropium dans une étude (HR = 0,5 ; IC 95% : [0,3 1], ( $p=0,044$ ). Dans les deux autres études, le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO a été augmenté de 20 % et de 90 % (HR = 1.2 ; IC 95% : [0,5 2,6], ( $p=0,709$ ) et (HR = 1.9 ; IC 95% : [1 3,6], ( $p=0,062$ ). Ces études n'étaient pas conçues pour juger de l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients étaient sortis de l'étude en cas d'exacerbation.

### *Etudes d'efficacité*

Dans une étude randomisée en double aveugle de 52 semaines (CTT116855, IMPACT) incluant 10 355 patients adultes présentant une BPCO symptomatique ayant présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère au cours des 12 mois précédents ont été randomisés (1 : 2 : 2) pour recevoir umécldinium/vilantérol (UMEC/VI 55/22 microgrammes), furoate de fluticasone/umécldinium/vilantérol (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgrammes), ou furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI 92/22 microgrammes) administré une fois par jour en une inhalation unique. 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 et UMEC/VI. Le taux annuel moyen d'exacerbation était respectivement de 0,91, 1,07 et 1.21 pour l'association FF / UMEC / VI, l'association FF / VI et l'association UMEC/VI.

La comparaison de l'association FF/UMEC/VI à FF/VI et UMEC/VI a montré une diminution statistiquement significative de 14,8% du risque de survenue d'exacerbation modérée à sévère (analyse du délai de survenue de la première exacerbation) (HR = 0,85 ; IC 95% : [0,80 0,91], ( $p<0,001$ ) et de 16% (HR = 0,84 ; IC 95% : [0,78 0,91], ( $p<0,001$ ) respectivement.

### *Tolérance à l'effort et volume pulmonaire*

ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a amélioré la tolérance à l'effort évaluée par un test d'endurance sur tapis roulant, dans une étude clinique, mais pas dans l'autre, comparativement au placebo, et a amélioré les mesures du volume pulmonaire comparativement au placebo dans les deux études, chez des patients adultes atteints de BPCO avec hyperinflation (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] >120 %). Dans la première étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative (basée sur la différence minimale cliniquement importante (DMCI) comprise entre 45 et 85 secondes) par rapport au placebo en termes de durée d'effort 3 heures après l'administration du traitement à la 12<sup>ème</sup> semaine (69,4 secondes [ $p=0,003$ ]). Une amélioration de la durée d'endurance à l'effort par rapport au placebo a été observée au Jour 2 et s'est maintenue à 6 semaines et à 12 semaines. Dans la deuxième étude, la différence des durées d'endurance à l'effort entre ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes et le placebo était de 21,9 secondes ( $p=0,234$ ) à la semaine 12.

Dans la première étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a également démontré une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo en terme de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 237 ml et 316 ml respectivement, volume résiduel : -466 ml et -643 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -351 ml et -522 ml respectivement ; dans tous les cas,  $p<0,001$ ). Dans la deuxième étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a entraîné des améliorations comparativement au

---

\*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.

placebo en terme de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 198 ml et 238 ml respectivement, volume résiduel : -295 ml et -351 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -238 ml et -302 ml respectivement ; dans tous les cas,  $p < 0,001^*$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ANORO 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**

Lorsque l'umécliclinium et le vilantérol ont été administrés en association par voie inhalée, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant étaient similaires à celles observées lorsque chaque substance était administrée séparément. Les résultats des études de pharmacocinétique peuvent donc être interprétés pour chaque composant individuellement.

### Absorption

#### *Umécliclinium*

Après administration par voie inhalée d'umécliclinium à des volontaires sains, la  $C_{\max}$  a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue de l'umécliclinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale étant négligeable. Après administration répétée de doses d'umécliclinium 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.

#### *Vilantérol*

Après administration par voie inhalée de vilantérol à des volontaires sains, la  $C_{\max}$  a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol inhalé était de 27 %, l'absorption orale étant négligeable. Après administration répétée de doses de vilantérol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 2,4.

### Distribution

#### *Umécliclinium*

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

#### *Vilantérol*

Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 165 litres. Le vilantérol est faiblement lié aux globules rouges. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 94 %.

### Biotransformation

#### *Umécliclinium*

Des études *in vitro* ont montré que l'umécliclinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). L'umécliclinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison

---

\*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.

(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.

#### *Vilantérol*

Des études *in vitro* ont montré que le vilantérol est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le vilantérol est principalement métabolisé par O-désalkylation, aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité agoniste  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergique est significativement réduite. Les profils métaboliques plasmatiques établis après l'administration orale du vilantérol radiomarké chez l'homme ont mis en évidence un effet de premier passage hépatique important. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

#### Élimination

##### *Uméclidinium*

La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarkée 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 radiomarkée 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 volontaires sains de sexe masculin, la radioactivité était principalement éliminée dans les fèces (92 % de la dose radiomarkée 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. Chez les volontaires sains, 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 % étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

##### *Vilantérol*

La clairance plasmatique du vilantérol, après administration intraveineuse, était de 108 litres/heure. Après administration orale du vilantérol radiomarké, 70 % de la substance radiomarkée étaient retrouvés dans l'urine et 30 % dans les fèces. Le vilantérol est éliminé principalement par le métabolisme, puis par l'excrétion des métabolites dans l'urine et dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol était en moyenne de 11 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours.

#### Populations spécifiques

##### *Patients âgés*

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

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol ( $C_{\max}$  et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B), aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol ( $C_{\max}$  et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants hépatiques modérés comparativement aux volontaires sains.

L'association uméclidinium/vilantérol n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Autres populations spécifiques*

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 CYP 2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP 2D6 sur l'exposition systémique à l'uméclidinium.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les résultats des études non-cliniques réalisées avec l'uméclidinium et le vilantérol, seuls ou en association, sont liés à l'action pharmacologique principale respectivement des antimuscariniques ou des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques et/ou à l'irritation locale. Les données ci-dessous correspondent à des études effectuées avec les substances seules.

#### Génotoxicité et cancérogénèse

L'uméclidinium n'est pas génotoxique dans une batterie standard de tests de génotoxicité et il n'a pas montré de potentiel cancérogène dans des études de toxicité par inhalation conduites chez la souris et le rat durant toute leur vie, à des expositions respectivement  $\geq 26$  ou  $\geq 22$  fois l'exposition clinique humaine à une dose de 55 microgrammes d'uméclidinium sur la base de l'ASC, respectivement.

Dans les études de génotoxicité, le vilantérol (sous forme alpha-phénylcinnamate) et l'acide triphénylacétique n'étaient pas génotoxiques, ce qui indique que le vilantérol (sous forme de trifénatate) ne comporte pas de risque de génotoxicité pour l'homme. Comme observé dans les études de toxicité par inhalation et réalisée pendant toute la durée de la vie avec d'autres agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques, le trifénatate de vilantérol a provoqué des effets prolifératifs sur le système reproducteur du rat et de la souris femelles et sur l'hypophyse du rat. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez le rat ou la souris avec des expositions respectivement 0,5 ou 13 fois supérieures à l'exposition clinique humaine à une dose de 22 microgrammes de vilantérol sur la base de l'ASC.

#### Toxicité sur la reproduction

L'uméclidinium n'a pas montré de potentiel tératogène chez les rats ou les lapins. Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, une administration sous-cutanée d'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).

Le vilantérol n'a pas induit d'effet tératogène chez le rat. Dans des études de toxicité par inhalation menées chez le lapin, le vilantérol a induit des effets similaires à ceux observés avec d'autres agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes, fusion de sternèbres et flexion/rotation anormale des membres) à une exposition 6 fois supérieure à l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Après administration sous-cutanée, aucun effet n'a été observé avec une exposition 36 fois supérieure à l'exposition clinique humaine de 22 microgrammes de vilantérol 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 rester 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 clair, d'un couvercle rouge 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.

Boîtes contenant 1 inhalateur de 7 ou 30 doses.

Conditionnement multiple de 90 doses (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 (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

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

Date de première autorisation : 8 Mai 2014

Date du dernier renouvellement : 15 Janvier 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Glaxo Wellcome Production  
Zone Industrielle No.2  
23 Rue Lavoisier  
27000 Evreux  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **ÉTUI EXTERIEUR (CONDITIONNEMENT UNITAIRE)**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose  
uméclidinium/vilantérol

#### **2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'uméclidinium (équivalent à 65 microgrammes de  
bromure d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation, en récipient unidose.  
1 inhalateur de 7 doses  
1 inhalateur de 30 doses

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une prise par jour  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée  
Ne pas secouer.

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/898/001 1 inhalateur de 7 doses

EU/1/14/898/002 1 inhalateur de 30 doses

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

anoro ellipta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.



<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC LE CADRE BLEU)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose uméclidinium/vilantérol

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'uméclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation, en récipient unidose  
Conditionnement multiple : 90 (3 inhalateurs de 30) doses

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une prise par jour  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée  
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/898/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

anoro ellipta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI INTERMÉDIAIRE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LE CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose uméclidinium/vilantérol

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)**

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'uméclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en récipient unidose

1 inhalateur de 30 doses.

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une prise par jour

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée

Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/898/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

anoro ellipta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES  
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**OPERCULE EN ALUMINIUM DE LA BARQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg, poudre pour inhalation  
umécldinium/vilantérol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ne pas ouvrir avant d'être prêt à inhaler.  
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.  
7 doses  
30 doses

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg, poudre pour inhalation  
umécldinium/vilantérol  
Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.  
Éliminer le :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

7 doses  
30 doses

**6. AUTRE**

## **B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

### ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes poudre pour inhalation en récipient unidose

uméclidinium/vilantérol

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que ANORO ELLIPTA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ANORO ELLIPTA
3. Comment utiliser ANORO ELLIPTA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ANORO ELLIPTA
6. Contenu de l'emballage et autres informations  
Instructions « étape par étape »

#### **1. Qu'est-ce que ANORO ELLIPTA et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que ANORO ELLIPTA**

ANORO ELLIPTA contient deux substances actives, le bromure d'uméclidinium et le vilantérol. Ces substances font partie d'un groupe de médicaments appelé *bronchodilatateurs*.

##### **Dans quel cas ANORO ELLIPTA est-il utilisé**

ANORO ELLIPTA est utilisé pour le traitement de la *bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)* chez l'adulte. La BPCO est une maladie chronique caractérisée par des difficultés respiratoires qui s'aggravent lentement au cours du temps.

Dans la BPCO, les muscles autour des voies aériennes respiratoires se resserrent. Ce médicament relâche les muscles autour des voies respiratoires permettant de faciliter l'entrée et la sortie d'air dans les poumons. Lorsqu'il est utilisé régulièrement, il permet de contrôler vos difficultés respiratoires et de réduire l'impact de la BPCO sur votre vie de tous les jours.

**ANORO ELLIPTA ne doit pas être utilisé pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement.** Dans ces cas, vous devez utiliser un inhalateur contenant un médicament d'action rapide (comme le salbutamol). Si vous ne possédez pas d'inhalateur contenant un médicament bronchodilatateur d'action rapide, contactez votre médecin.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ANORO ELLIPTA

### N'utilisez pas ANORO ELLIPTA

- si vous êtes **allergique** à l'uméclicinium, au vilantérol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*mentionnés en rubrique 6*).

Si vous pensez être dans l'un des cas ci-dessus, **n'utilisez pas ANORO ELLIPTA** sans l'avis de votre médecin.

### Mises en garde et précautions avec ANORO ELLIPTA

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ANORO ELLIPTA :

- si vous avez de l'**asthme** (ne pas utiliser ANORO ELLIPTA pour traiter l'asthme)
- si vous avez des **problèmes cardiaques** ou de l'**hypertension artérielle**
- si vous avez un trouble oculaire appelé **glaucome à angle fermé**
- si vous avez une **hypertrophie de la prostate**, des **difficultés à uriner** ou un **blocage au niveau de la vessie**
- si vous souffrez d'**épilepsie**
- si vous avez des **problèmes au niveau de la glande thyroïde**
- si vous avez un **taux de potassium faible** dans le sang
- si vous avez du **diabète**
- si vous avez des **problèmes sévères au niveau du foie**

Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **consultez votre médecin** avant d'utiliser ce médicament.

### Difficultés respiratoires immédiates :

Si vous ressentez une oppression dans la poitrine, si vous tousssez, si vous êtes essoufflé ou si votre respiration est sifflante juste après avoir utilisé ANORO ELLIPTA :

**arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement, car vous pourriez avoir un trouble grave (appelé bronchospasme paradoxal).**

### Problèmes au niveau des yeux pendant le traitement par ANORO ELLIPTA

Si vous ressentez une douleur ou une gêne dans l'œil, une vision temporairement floue, des halos visuels ou des images colorées associés à des yeux rouges pendant le traitement avec ANORO ELLIPTA :

**arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement.** Ces signes pourraient être ceux d'une crise de glaucome aigu à angle fermé.

### Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament **aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.**

### Autres médicaments et ANORO ELLIPTA

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En cas de doute sur la composition de votre médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de ce médicament ou augmenter le risque de survenue de ses effets indésirables.

Il s'agit notamment de :

- bêtabloquants (tels que le propranolol), utilisés pour traiter l'**hypertension artérielle** ou d'autres **problèmes cardiaques**
- kétoconazole ou itraconazole, pour traiter les **infections fongiques (mycoses)**
- clarithromycine ou tétracycline, pour traiter les **infections bactériennes**
- ritonavir, pour traiter les **infections à VIH**
- médicaments qui diminuent la quantité de potassium dans votre sang, comme les diurétiques ou certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme (tels que les méthylxantines ou les stéroïdes)
- tout autre médicament de longue durée d'action similaire à ce médicament, utilisé dans le traitement des difficultés respiratoires, tels que le tiotropium, l'indacaterol. Ne pas utiliser ANORO ELLIPTA si vous utilisez déjà ces médicaments.

**Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin peut être amené à vous surveiller plus étroitement si vous prenez l'un de ces médicaments car ils peuvent augmenter les effets indésirables de ANORO ELLIPTA.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué.

Le passage des composés d'ANORO ELLIPTA dans le lait maternel n'est pas connu. **Si vous allaitez, demandez l'avis de votre médecin** avant de prendre ANORO ELLIPTA. Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué.

### **Conduite des véhicules et utilisation des machines**

Il est peu probable qu'ANORO ELLIPTA ait un impact sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **ANORO ELLIPTA contient du lactose**

Si on vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

## **3. Comment utiliser ANORO ELLIPTA**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

**La dose recommandée** est d'une inhalation par jour, à la même heure chaque jour. Ce médicament étant efficace durant 24 heures, une inhalation par jour est suffisante.

**Ne pas dépasser la posologie prescrite par votre médecin.**

### **Utiliser ANORO ELLIPTA régulièrement**

Il est très important que vous utilisiez ANORO ELLIPTA chaque jour, comme indiqué par votre médecin. Cela vous permettra de ne pas avoir de symptôme au cours de la journée et de la nuit.

ANORO ELLIPTA **ne doit pas** être utilisé pour soulager **une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement**. Dans ces cas, vous devez utiliser un inhalateur contenant un médicament d'action rapide (comme le salbutamol).

### **Comment utiliser l'inhalateur**

Pour une information complète, voir « *les instructions étape par étape* » à la fin de cette notice.

ANORO ELLIPTA est administré par voie inhalée uniquement. Pour utiliser ANORO ELLIPTA, vous inspirez le médicament par la bouche jusqu'aux poumons grâce à l'inhalateur ELLIPTA.

### **Si vos symptômes ne s'améliorent pas**

Si les symptômes de votre BPCO (essoufflement, sifflements, toux) ne s'améliorent pas ou s'aggravent, ou si vous utilisez votre inhalateur contenant un médicament d'action rapide plus fréquemment :

**Contactez votre médecin dès que possible.**

### **Si vous avez utilisé plus d'ANORO ELLIPTA que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement trop de médicament par rapport à la posologie prescrite par votre médecin, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien immédiatement** car vous pourriez avoir besoin d'une aide médicale. Si cela vous est possible, montrez leur l'inhalateur, l'étui ou cette notice.

Vous remarquerez peut-être que votre cœur bat plus vite que d'habitude, que vous vous sentez fragile, que vous avez des troubles visuels, la bouche sèche ou mal à la tête.

#### **Si vous oubliez d'utiliser ANORO ELLIPTA**

**N'inhalez pas de double dose pour compenser la dose oubliée.** Il suffit d'inhaler la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous êtes essoufflé ou si vous avez des sifflements, utilisez votre inhalateur contenant un médicament d'action rapide (par exemple salbutamol), puis demandez un avis médical.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser ANORO ELLIPTA**

Utilisez ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Le traitement n'est efficace que tant que vous le prenez. N'arrêtez pas votre traitement même si vous vous sentez mieux ou si vos symptômes s'aggravent, sauf si votre médecin vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Réactions allergiques**

Si vous constatez l'un des symptômes suivants après avoir pris ANORO ELLIPTA, **arrêtez d'utiliser ce médicament et contactez immédiatement votre médecin.**

Effets indésirables peu fréquents (ils peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :

- éruption cutanée (urticaire) ou rougeur

Effets indésirables rares (ils peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (angioedème)
- respiration devenant très sifflante, toux ou difficultés pour respirer
- sensation soudaine de faiblesse ou étourdissement (pouvant entraîner une chute ou une perte de connaissance).

#### **Difficultés respiratoires immédiates**

Des difficultés respiratoires apparaissant immédiatement après l'administration de ANORO ELLIPTA peuvent survenir dans de rares cas. Si vous ressentez une oppression dans la poitrine, si vous tousssez, si vous êtes essoufflé ou si votre respiration est sifflante juste après avoir utilisé ce médicament :

**arrêtez d'utiliser ce médicament et demandez une aide médicale immédiatement, vous pourriez avoir un trouble grave (*appelé bronchospasme paradoxal*).**

#### **Autres effets indésirables**

**Fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- douleur en urinant et envie fréquente d'uriner (il pourrait s'agir d'une infection urinaire)
- mal de gorge associé au nez qui coule
- mal de gorge
- sensation de pression ou douleur au niveau des joues et du front (il pourrait s'agir d'une inflammation au niveau des sinus que l'on appelle sinusite)
- mal de tête
- toux
- douleur et irritation à l'arrière de la bouche et de la gorge
- constipation
- bouche sèche
- infection des voies aériennes supérieures.

**Peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- rythme cardiaque irrégulier
- rythme cardiaque accéléré
- battements du cœur irréguliers (*palpitations*)
- spasmes musculaires
- tremblements
- trouble du goût
- enrouements.

**Rares (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 1000) :**

- vision floue
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil
- diminution de la vision ou une douleur au niveau de l'œil, qui sont des signes évocateurs d'un glaucome
- difficulté à uriner et douleur au moment du passage d'urine qui peuvent être les signes d'un obstacle de la vessie ou d'une rétention urinaire.

**Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)**

- vertiges.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ANORO ELLIPTA**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la barquette et l'inhalateur après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conservez l'inhalateur dans la barquette scellée, à l'abri de l'humidité et ne le sortez qu'immédiatement avant la première utilisation. L'inhalateur peut être utilisé jusqu'à 6 semaines à partir de la date d'ouverture de la barquette. Dès que l'inhalateur est extrait de la barquette pour débiter le traitement, inscrivez la date à partir de laquelle il doit être jeté sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

S'il a été conservé dans un réfrigérateur, laissez l'inhalateur revenir à température ambiante pendant au moins une heure avant de l'utiliser.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient ANORO ELLIPTA**

Les substances actives sont le bromure d'uméclicinium et le vilantérol.

Chaque dose délivre (au niveau de l'embout buccal) 55 microgrammes d'umécldinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umécldinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir le paragraphe « ANORO ELLIPTA contient du lactose » à la rubrique 2) et le stéarate de magnésium.

#### **Comment se présente ANORO ELLIPTA et contenu de l'emballage extérieur**

ANORO ELLIPTA se présente sous la forme d'une poudre pour inhalation en récipient unidose.

L'inhalateur Ellipta est un dispositif de couleur gris clair, en matière plastique, avec un couvercle rouge et un compteur de doses. Il est conditionné dans une barquette en feuilles laminées avec un opercule détachable.

La barquette contient un sachet dessiccant pour réduire l'humidité dans l'emballage.

Les substances actives se présentent sous forme d'une poudre blanche située dans des plaquettes thermoformées distinctes dans l'inhalateur. ANORO ELLIPTA est disponible sous forme d'1 inhalateur contenant 7 ou 30 doses et en conditionnement multiple de 90 doses (3 inhalateurs de 30 doses). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

#### **Fabricants :**

Glaxo Wellcome Production  
Zone Industrielle No.2  
23 Rue Lavoisier  
27000 Evreux  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel : + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

Menarini Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 83161 11-13

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél : + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC”  
Tel: +370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft..  
Tel.: +36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 774 1111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autre source d'information**

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

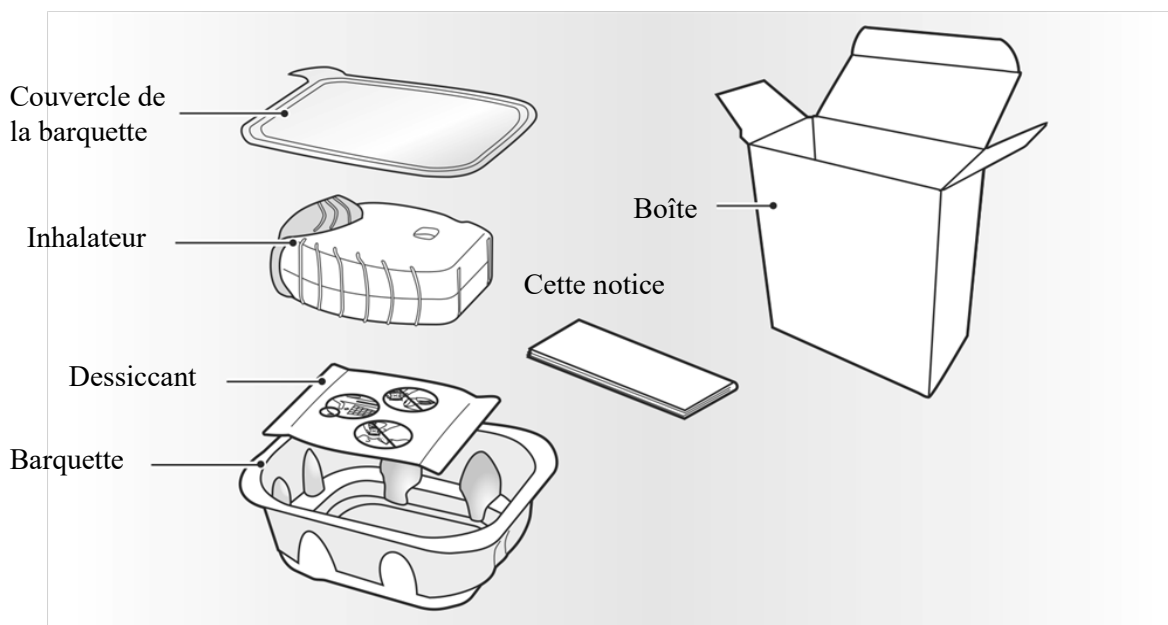


## Instructions étape par étape

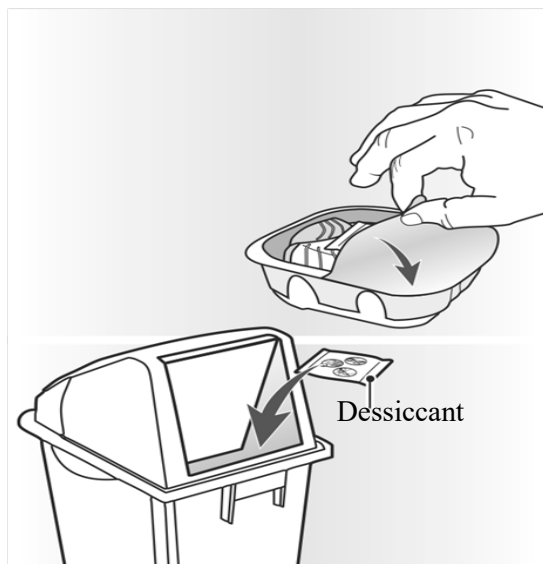
### Qu'est-ce que l'inhalateur ELLIPTA ?

La première fois que vous utilisez ANORO ELLIPTA, vous n'avez pas besoin de vérifier que l'inhalateur fonctionne correctement ; il contient les doses pré-conditionnées et est prêt à l'emploi.

### La boîte de l'inhalateur ANORO ELLIPTA contient



L'inhalateur est conditionné dans une barquette. **La barquette ne doit être ouverte que lorsque vous vous apprêtez à utiliser votre nouvel inhalateur.** Lorsque vous êtes prêt à utiliser votre inhalateur, ouvrez la barquette en retirant le couvercle. La barquette contient un sachet **dessiccant** pour réduire l'humidité. Jetez ce sachet dessiccant – Vous **ne devez** ni l'ouvrir, ni l'avaler, ni l'inhaler.



Lorsque vous sortez l'inhalateur de sa barquette, il sera en position « fermée ». **N'ouvrez l'inhalateur que lorsque vous êtes prêt à inhaler votre dose de médicament.** Lorsque la barquette est ouverte, inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle vous devez jeter l'inhalateur 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 jetée après la première ouverture.

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

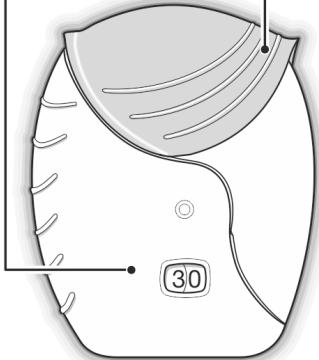
Les instructions étape par étape s'appliquent à l'inhalateur de 7 doses (quantité pour 7 jours) ou à l'inhalateur de 30 doses (quantité pour 30 jours).

### 1) Lisez ceci avant de prendre ce médicament

**Si vous ouvrez et fermez le couvercle 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.

**Compteur de doses**  
Il indique le nombre de doses restantes dans l'inhalateur.  
**Avant la première inhalation, il indique exactement 30 doses.**  
A chaque fois que vous ouvrez le couvercle, le compteur de dose affiche 1 dose en moins.  
**Lorsqu'il reste moins de 10 doses, la moitié du compteur devient rouge.**  
Après l'utilisation de la dernière dose, la moitié du compteur de dose est rouge et le chiffre 0 apparaît. Votre inhalateur est maintenant vide.  
Si vous ouvrez encore une fois le couvercle, le compteur de dose deviendra entièrement rouge.

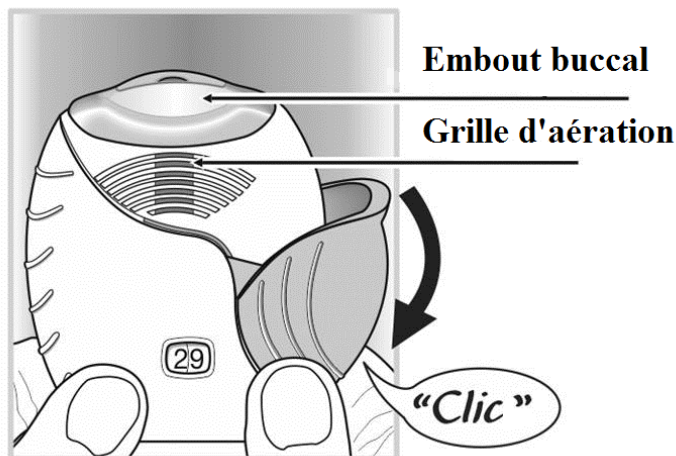
**Couvercle**  
A chaque fois que vous l'ouvrez, vous préparez une dose de médicament.



### 2) Préparez une dose

N'ouvrez le couvercle que lorsque vous êtes prêt à inhaler une dose. Ne secouez pas l'inhalateur.

- Faites glisser le couvercle vers le bas jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».



Votre médicament est maintenant prêt à être inhalé.

Le compteur de doses affiche **1** dose en moins pour le confirmer.

- **Si votre inhalateur ne commence pas le décompte des doses lorsque vous entendez un « clic », il ne délivrera pas de dose.** Rapportez-le à votre pharmacien.

### 3) Inhalez votre médicament

- **Eloignez l'inhalateur de votre bouche et expirez autant que possible.**  
**N'expirez pas** dans l'inhalateur.
- **Placez l'embout buccal entre vos lèvres et fermez-les fermement autour de lui.**  
**Ne bloquez pas** la grille d'aération avec vos doigts.



**Vos lèvres s'adaptent à la forme profilée de l'embout buccal.**

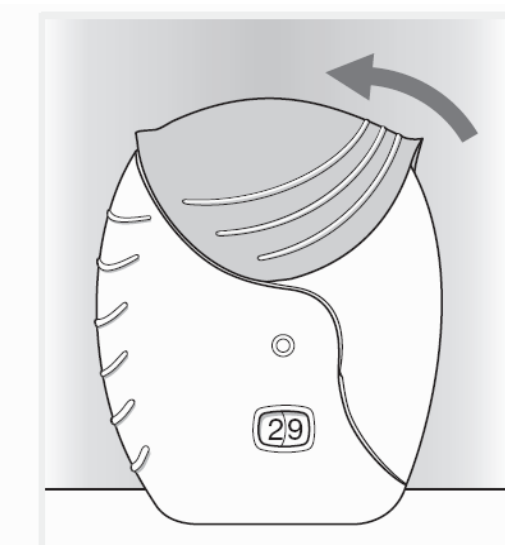
**Ne bloquez pas la grille d'aération avec vos doigts.**

- Inspirez profondément et régulièrement, puis retenez votre souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
- Retirez l'inhalateur de votre bouche.
- Expirez lentement et doucement.

Il est possible que vous ne sentiez ni le produit ni son goût même si vous utilisez correctement l'inhalateur.

Si vous voulez nettoyer l'embout buccal, utilisez **un chiffon sec avant** de fermer le couvercle.

### 4) Fermez l'inhalateur



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

#### **ANNEXE IV**

#### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée pour les médicaments mentionnés ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Les spécialités Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta et Laventair Ellipta (bromure d'uméclicinium, bromure d'uméclicinium/vilantérol) sont retirés de la liste de surveillance supplémentaire car la condition à l'autorisation de mise sur le marché a été remplie. Il s'agissait de la réalisation d'une étude de cohorte observationnelle de sécurité post-autorisation visant à quantifier l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires sélectionnés (IM, AVC, insuffisance cardiaque ou mort subite) chez les patients atteints de BPCO utilisant les associations UMEC/VI ou UMEC par voie inhalée comparativement au traitement par tiotropium (Étude 201038). Cette étude était une condition à l'autorisation de mise sur le marché (PASS de catégorie 1) en lien avec un doute sur la sécurité cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Conformément au protocole, le HR (IC à 95 %) a été calculé pour chaque comparaison de traitement. Le critère de non-infériorité était défini par la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC) du rapport de risque ne dépassant pas 2,0 et la limite inférieure de l'IC à 95 % ne dépassant pas 1,0. D'autres critères secondaires de sécurité ont été étudiés. Les résultats d'efficacité ont également été évalués, tels que l'adhérence au traitement étudié, la fréquence des exacerbations.

Le HR ajusté (IC à 95 %) pour le critère composite était de 1,254 (0,830 ; 1,896) pour les cohortes UMEC vs. TIO, et de 1,352 (0,952 ; 1,922) pour UMEC/VI vs. TIO. Le HR ajusté de UMEC/VI vs TIO n'est pas statistiquement significatif, mais proche des limites prédéfinies. Un risque accru d'infarctus du myocarde a été observé dans la cohorte UMEC/VI par rapport au tiotropium : HR ajusté de 2,195 (1,053 ; 4,575). Comparativement, le risque d'infarctus du myocarde était plus faible avec l'UMEC (HR ajusté par rapport à TIO : (IC à 95 %) de 1,754 (0,748 ; 4,115)). Il est reconnu que l'étude était conçue pour tester les différences entre les cohortes sur le critère composite principal uniquement et non pour tester la non-infériorité des critères secondaires. Cependant, une telle différence dans le risque d'infarctus du myocarde est à prendre en considération.

La BPCO, la pneumonie et l'infection des voies respiratoires inférieures étaient les événements les plus fréquemment rapportés chez les patients qui avaient reçu UMEC/VI pendant plus d'un an. La majorité des événements graves étaient attribués à une exacerbation de BPCO à un stade avancé dans la plupart des cas ce qui excluait une relation potentielle avec le traitement UMEC/VI.

En conclusion, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice-risque des médicaments concernés restait inchangé.

Cette étude PASS était une condition des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant la substance active bromure d'uméclicinium, bromure d'uméclicinium/vilantérol. Cette condition est maintenant considérée comme remplie et par conséquent une mise à jour des conditions de l'annexe II ou des restrictions concernant l'utilisation sûre et efficace du médicament est recommandée afin de supprimer cette condition, ainsi que les déclarations de surveillance supplémentaire dans les annexes I et IIIB.

Ayant examiné la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions générales du PRAC et les motifs de la recommandation.

## Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour le bromure d'uméclicinium, le bromure d'uméclicinium / vilantérol, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice-risque du (des) médicament(s) contenant du bromure

d'uméclidinium, du bromure d'uméclidinium / vilantérol reste inchangé sous réserve des modifications proposées à l'information sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.