

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**ANORO ELLIPTA**

uméclidinium et vilantérol
en poudre sèche pour inhalation par voie orale

62,5 µg d'uméclidinium (sous forme de bromure) et 25 µg de vilantérol (sous forme de trifénatate) par
inhalation orale

Association de bronchodilatateurs pour inhalation

Antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA)
et bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA)

GlaxoSmithKline Inc.
100, Milverton Drive
Suite 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1
Canada

Date de l'autorisation initiale :
14 mars 2014

Date de révision :
8 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268656

© 2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %).....	14
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15

9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ÉTUDES CLINIQUES	25
14.1	Essais cliniques par indication	25
	MPOC	25
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	32
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ANORO ELLIPTA (uméclidinium et vilantérol), une association d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA), est indiqué pour le traitement bronchodilatateur d'entretien unique quotidien et prolongé de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

ANORO ELLIPTA **n'est pas** indiqué pour le soulagement d'une détérioration aiguë de la MPOC.

ANORO ELLIPTA **n'est pas** indiqué pour le traitement de l'asthme. L'innocuité et l'efficacité d'ANORO ELLIPTA dans le traitement de l'asthme n'ont pas été établies (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : ANORO ELLIPTA ne doit pas être employé chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ANORO ELLIPTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- ANORO ELLIPTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité sévère aux protéines du lait (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- Tous les BALA sont contre-indiqués chez les patients asthmatiques en l'absence d'un traitement médicamenteux au long cours visant à maîtriser l'asthme (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

DÉCÈS LIÉS À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité du salmétérol (SEREVENT en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui avaient utilisé le salmétérol. Cette observation est considérée comme un effet de la classe des BALA, dont fait partie le vilantérol, un des ingrédients actifs d'ANORO ELLIPTA.

ANORO ELLIPTA est indiqué pour le traitement de la MPOC uniquement. L'innocuité et l'efficacité d'ANORO ELLIPTA n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. ANORO ELLIPTA n'est donc pas indiqué pour le traitement de l'asthme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La première étape du traitement de la MPOC chez les patients qui fument doit être les conseils du médecin sur l'abandon du tabac, peu importe le tableau clinique, c'est-à-dire bronchite chronique (avec ou sans limitation du débit de l'air) ou emphysème. L'arrêt du tabagisme procure une diminution considérable des symptômes et il a été démontré comme conférant un avantage sur le plan de la survie.
- À l'instar des autres médicaments pour inhalation contenant un bêta₂-agoniste, ANORO ELLIPTA ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, car un surdosage pourrait en résulter.
- Au moment d'amorcer un traitement par ANORO ELLIPTA chez un patient qui prend un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par voie orale ou en inhalation régulièrement (p. ex., 4 fois par jour), on doit lui expliquer que dorénavant, il devra cesser l'emploi régulier de ce médicament et l'utiliser uniquement pour soulager les symptômes respiratoires aigus.
- On doit aviser le patient que, pour tirer pleinement parti du traitement, il doit prendre ANORO ELLIPTA régulièrement, même s'il ne présente aucun symptôme.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée et maximale d'ANORO ELLIPTA est de 62,5 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Enfants

ANORO ELLIPTA ne doit pas être employé chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. ANORO ELLIPTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

ANORO ELLIPTA ne doit être administré que par inhalation orale.

ANORO ELLIPTA se prend 1 fois par jour, à la même heure chaque jour.

4.5 Dose omise

On doit dire aux patients que s'ils oublient de prendre une dose, il leur suffit de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Il n'y a pas lieu de leur recommander de prendre une dose de plus.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études cliniques sur le surdosage d'ANORO ELLIPTA.

Il est probable qu'un surdosage d'ANORO ELLIPTA cause des signes et des symptômes attribuables à l'action de chaque ingrédient actif de la préparation, soit les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques pris par inhalation (p. ex., sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie) et les effets indésirables qui ont été observés lors du surdosage d'autres bêta₂-agonistes (p. ex., ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tremblements, céphalées, tachycardie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, palpitations, étourdissements, nervosité, insomnie, anxiété, spasmes musculaires, nausées, fatigue, convulsions, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique). Comme c'est le cas avec tous les autres sympathomimétiques pour inhalation, une surdose de vilantérol peut provoquer un arrêt cardiaque, voire la mort.

En cas de surdosage, il convient de cesser le traitement par ANORO ELLIPTA et d'instaurer un traitement symptomatique et/ou de soutien approprié. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque, notamment au moyen d'examens électrocardiographiques.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Poudre sèche pour inhalation orale 62,5 µg d'umécliclinium (sous forme de bromure) et 25 µg de vilantérol (sous forme de trifénatate)	Lactose monohydraté (renferme des protéines du lait) et stéarate de magnésium.

ANORO ELLIPTA est offert dans un inhalateur en plastique jetable gris et rouge contenant 2 bandes d'aluminium. Chacune des coques de la première bande renferme une poudre blanche composée de bromure d'umécliclinium micronisé (74,2 µg équivalant à 62,5 µg d'umécliclinium) et chacune des coques de la deuxième bande renferme une poudre blanche composée de trifénatate de vilantérol micronisé (40 µg équivalant à 25 µg de vilantérol).

L'inhalateur se présente dans un plateau doublé d'aluminium à l'épreuve de l'humidité contenant un sachet renfermant un agent dessiccant et scellé au moyen d'un opercule d'aluminium pelable. ANORO ELLIPTA est offert dans des emballages contenant des bandes d'aluminium de 30 ou de 7 coques chacune.

La quantité réelle de médicament qui parvient aux poumons dépend de facteurs propres au patient, comme le débit d'air inspiré et le temps inspiratoire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

- **Ne pas employer pour le traitement de l'asthme**

ANORO ELLIPTA est indiqué pour le traitement de la MPOC uniquement. L'emploi d'ANORO ELLIPTA n'a pas été étudié chez les patients asthmatiques et est contre-indiqué dans cette population.

Il a été démontré que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude de 28 semaines contrôlée par placebo menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action pris 2 fois par jour (le salmétérol) à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui avaient utilisé le salmétérol (13 des 13 176 patients traités par le salmétérol contre 3 des 13 179 patients ayant reçu le placebo; risque relatif [RR] de 4,37; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 1,25 à 15,34). Le risque accru de décès lié à l'asthme pourrait représenter un effet de la classe des

bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie le vilantérol, un des ingrédients actifs d'ANORO ELLIPTA.

- **Épisodes aigus de bronchospasme**

ANORO ELLIPTA n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme, c.-à-d. comme médicament de secours. Le traitement par ANORO ELLIPTA ne doit pas être amorcé durant un épisode de MPOC s'aggravant rapidement ou mettant la vie du patient en danger. L'instauration d'un traitement par ANORO ELLIPTA dans un tel contexte n'est pas appropriée. Il convient de recourir à un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action pour soulager les symptômes aigus tels que l'essoufflement. Le médecin qui prescrit ANORO ELLIPTA doit aussi prescrire un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes aigus. On doit conseiller au patient de garder ce médicament de secours à portée de la main en tout temps.

Au moment d'amorcer un traitement par ANORO ELLIPTA chez un patient qui prenait régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par voie orale ou par inhalation, on doit lui expliquer que dorénavant, il devra cesser l'emploi régulier de ce médicament et l'utiliser uniquement pour soulager les symptômes respiratoires aigus.

La MPOC peut s'aggraver rapidement en quelques heures ou le faire plus lentement, sur une période de plusieurs jours ou davantage. Si ANORO ELLIPTA ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction ou si le bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité, ou encore si le patient doit recourir à son bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, cela pourrait indiquer une aggravation de la maladie. En pareil contexte, on doit procéder sans tarder à une réévaluation du patient et de son traitement contre la MPOC. Il ne serait pas approprié d'augmenter la dose quotidienne d'ANORO ELLIPTA au-delà de la dose recommandée.

Les patients peuvent connaître des exacerbations de leurs symptômes durant le traitement par ANORO ELLIPTA. On doit recommander aux patients de continuer de prendre leur médicament et de consulter un médecin si leurs symptômes de MPOC ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par ANORO ELLIPTA.

- **Emploi excessif et emploi avec d'autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action et antagonistes muscariniques à longue durée d'action**

À l'instar des autres bronchodilatateurs en inhalation, ANORO ELLIPTA ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées.

Pour éviter tout risque de surdosage, ANORO ELLIPTA ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium). Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation.

Aucune étude n'a été menée pour étudier les effets d'ANORO ELLIPTA sur la capacité de réaliser des tâches qui nécessitent du jugement ou des habiletés motrices ou cognitives. La capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines peut être altérée par une céphalée ou une vision trouble.

- **Effets anticholinergiques**

En raison de ses effets antimuscariniques, ANORO ELLIPTA doit être utilisé avec prudence en présence de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé

ANORO ELLIPTA, comme les autres médicaments contenant des antimuscariniques, doit être administré avec prudence chez les patients qui sont atteints de glaucome à angle fermé. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer à l'affût de signes et de symptômes de glaucome à angle fermé (p. ex., douleur ou gêne oculaire, vision trouble, halo visuel ou images colorées s'accompagnant d'une rougeur oculaire causée par une congestion de la conjonctive et un œdème de la cornée). On doit demander aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un ou l'autre de ces signes et symptômes se manifeste.

Aggravation de la rétention urinaire

ANORO ELLIPTA, comme les autres médicaments contenant des antimuscariniques, doit être administré avec prudence chez les patients qui font de la rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent demeurer à l'affût de signes et de symptômes de rétention urinaire (p. ex., difficulté à uriner ou miction douloureuse), particulièrement en présence d'une hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col vésical. On doit demander aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un ou l'autre de ces signes et symptômes se manifeste.

Cancérogénèse et mutagénèse

Les seules données existantes proviennent d'études chez l'animal (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

ANORO ELLIPTA est une association d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (uméclidinium) et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (vilantérol). Des effets cardiovasculaires, comme des arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire ou tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'agents sympathomimétiques ou d'antagonistes des récepteurs muscariniques, y compris ANORO ELLIPTA. Si de tels effets se manifestent, il peut devenir nécessaire de cesser le traitement.

Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. L'emploi d'agonistes bêta-adrénergiques a été associé à des effets cardiovasculaires, entre autres la tachycardie, l'arythmie, les palpitations, l'ischémie myocardique, l'angine de poitrine, l'hypertension ou l'hypotension. En outre, les bêta-agonistes modifieraient le tracé électrocardiographique (ECG), par exemple en aplatissant l'onde T, en allongeant l'intervalle QTc et en provoquant un sous-décalage du segment ST. C'est pourquoi ANORO ELLIPTA, comme tous les médicaments contenant un agoniste bêta-adrénergique, doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un trouble cardiovasculaire, surtout s'il s'agit d'insuffisance coronarienne, d'un infarctus aigu du myocarde, d'arythmie ou d'hypertension.

- **Fréquence cardiaque**

À l'instar des autres bêta₂-agonistes, le vilantérol peut exercer chez certains patients des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire se manifestant par une accélération du pouls, par une hausse de la tension artérielle systolique ou de la tension artérielle diastolique, ou

encore par des arythmies cardiaques telles qu'une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Le cas échéant, il peut devenir nécessaire d'abandonner le traitement par ANORO ELLIPTA.

ANORO ELLIPTA a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose administrée chez des sujets sains recevant un traitement stable (état d'équilibre atteint; voir la section [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

- **Intervalle QTc**

Comme avec d'autres bêta₂-agonistes, la prudence s'impose lorsque ANORO ELLIPTA est administré à des patients présentant des antécédents confirmés d'allongement de l'intervalle QTc ou des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex., l'hypokaliémie), ou encore à des patients qui prennent des médicaments réputés allonger l'intervalle QTc (voir la section [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc](#)).

L'association d'uméclidinium et de vilantérol, administrée par inhalation à des sujets sains dans le cadre d'un traitement stable (état d'équilibre atteint), a été reliée à un allongement de l'intervalle QTcF (corrigé selon la méthode de Fridericia) proportionnel à la dose. À la dose de 125 µg d'uméclidinium et de 25 µg de vilantérol, la différence moyenne la plus marquée enregistrée à l'état d'équilibre pour l'intervalle QTcF entre ce médicament et le placebo a été inférieure à 5 ms (voir la section [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien/métabolisme

- **Affections concomitantes**

ANORO ELLIPTA, comme les autres médicaments contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle à ces substances. Il a été rapporté que le salbutamol, agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques apparenté, aggravait le diabète et l'acidocétose lorsqu'il était administré par voie intraveineuse.

- **Hypokaliémie et hyperglycémie**

Les bêta-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, ce qui risque de provoquer des effets indésirables de nature cardiovasculaire. La réduction de la kaliémie est généralement passagère et ne commande pas l'administration d'un supplément. L'emploi d'ANORO ELLIPTA chez les patients prédisposés à l'hypokaliémie exige la prudence. Chez les patients atteints d'une MPOC sévère, l'hypokaliémie peut être aggravée par l'hypoxie et un traitement concomitant (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)), ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque.

L'inhalation de fortes doses d'un bêta₂-agoniste peut entraîner une hausse de la glycémie. Par conséquent, l'instauration d'un traitement par ANORO ELLIPTA nécessite une surveillance plus étroite de la glycémie chez les patients diabétiques. L'emploi d'ANORO ELLIPTA n'a pas été étudié chez les patients dont le diabète sucré n'est pas maîtrisé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune augmentation pertinente de l'exposition générale à l'umécliclidinium ou au vilantérol (concentration plasmatique maximale [$C_{\max}$] et aire sous la courbe [ASC]) n'a été constatée chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée (score de 7 à 9 selon la classification de Child-Pugh); la différence entre ces sujets et des volontaires en bonne santé quant à la liaison des protéines n'était pas pertinente elle non plus. ANORO ELLIPTA n'a pas été évalué chez des sujets présentant une atteinte hépatique sévère.

Immunitaire

- **Réactions d'hypersensibilité immédiate**

Comme tout médicament, ANORO ELLIPTA peut provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiate. Si des signes d'une réaction allergique se manifestent (en particulier une difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, une urticaire ou une éruption cutanée), on doit cesser immédiatement l'emploi d'ANORO ELLIPTA et instaurer un autre traitement. Le patient ne doit PAS être soumis à une nouvelle tentative de traitement par ANORO ELLIPTA (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients présentant une allergie sévère aux protéines du lait après qu'ils ont inhalé d'autres produits en poudre renfermant du lactose. Par conséquent, les patients qui ont une allergie sévère à ces protéines ne doivent pas utiliser ANORO ELLIPTA (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Une hypokaliémie possiblement grave, et donc susceptible d'augmenter le risque d'arythmies cardiaques, a été observée avec d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, la surveillance des taux sériques de potassium est recommandée chez les patients prédisposés à l'hypokaliémie.

Étant donné que des effets hyperglycémiques ont été observés avec d'autres bêta-agonistes, il convient de vérifier plus fréquemment la glycémie des patients diabétiques.

Ophtalmologique

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets anticholinergiques](#)).

Rénal

Aucune augmentation pertinente de l'exposition générale à l'umécliclidinium ou au vilantérol ($C_{\max}$ et ASC) n'a été constatée chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min); la différence entre ces sujets et des volontaires en bonne santé quant à la liaison des protéines n'était pas pertinente elle non plus.

Respiratoire

- **Bronchospasme paradoxal**

Comme d'autres traitements en inhalation, ANORO ELLIPTA peut causer un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre la vie en danger. Le cas échéant, il convient de cesser l'administration d'ANORO ELLIPTA et, au besoin, d'instaurer un autre traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi d'ANORO ELLIPTA ni de chacun de ses ingrédients actifs (uméclidinium et vilantérol) chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité reproductive après l'administration de vilantérol par inhalation. Les bêta₂-agonistes se sont révélés tératogènes chez des animaux de laboratoire ayant reçu des doses relativement faibles de ces médicaments par voie générale. ANORO ELLIPTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques possibles auxquels le fœtus est exposé. On doit recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par ANORO ELLIPTA.

Travail et accouchement : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de l'uméclidinium ou du vilantérol, en monothérapie ou en association, chez la parturiente. Comme les bêta-agonistes peuvent perturber la contractilité utérine, ANORO ELLIPTA ne doit être utilisé durant le travail que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'uméclidinium et le vilantérol sont excrétés dans le lait maternel humain. Cependant, d'autres bêta₂-agonistes y ont été détectés. En outre, d'autres antagonistes muscariniques (et leurs métabolites) sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons. Par conséquent, l'emploi d'ANORO ELLIPTA par une femme qui allaite doit être envisagé uniquement si les bienfaits escomptés pour la mère surpassent tout risque éventuel pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : ANORO ELLIPTA n'est pas indiqué chez les enfants et ne doit donc pas être employé chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les participants à 4 essais bien contrôlés de 24 semaines au cours desquels ANORO ELLIPTA a été administré, 2 143 sujets étaient âgés de 65 ans et plus et 478 sujets, de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'est ressortie quant à l'innocuité de ce médicament entre ces sujets et les sujets plus jeunes, même si l'on ne peut écarter que certaines personnes âgées soient plus sensibles aux effets de ce médicament.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action comme le vilantérol, un des ingrédients actifs d'ANORO ELLIPTA, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. ANORO ELLIPTA n'est pas indiqué pour le traitement de l'asthme (voir les sections [1 INDICATIONS](#) et [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

ANORO ELLIPTA est une association d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action et d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action. Les effets indésirables d'ANORO ELLIPTA devraient être de nature semblable à ceux des autres antagonistes muscariniques et bêta₂-agonistes. Les effets indésirables associés aux autres antagonistes muscariniques sont, entre autres, les suivants : effets cardiovasculaires (arythmies auriculaires et tachycardie), troubles oculaires (vision trouble), rétention urinaire, troubles gastro-intestinaux, sécheresse de la bouche et toux. Quant aux effets indésirables associés aux autres bêta₂-agonistes, ils comprennent : réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire, éruption cutanée, bronchospasme, œdème, œdème de Quincke et choc anaphylactique ou réaction anaphylactique), effets cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension), hypokaliémie, hyperglycémie, acidose métabolique, céphalées, nervosité, insomnie, étourdissements, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaise et tremblements.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil d'innocuité d'ANORO ELLIPTA a été établi lors d'essais cliniques où 2 454 patients atteints de MPOC ont reçu des doses de 62,5 µg/25 µg ou plus de l'association formée d'umécliclidinium et de vilantérol pendant au maximum une année; 1 124 patients ont reçu la dose de 62,5 µg/25 µg et 1 330 patients la dose de 125 µg/25 µg, 1 fois par jour dans tous les cas. Étaient exclus de ces études cliniques les patients qui présentaient des anomalies cardiovasculaires non maîtrisées et importantes sur le plan clinique et ceux dont l'ECG à 12 dérivations effectué au début de l'étude avait révélé des anomalies majeures.

Études de 24 semaines

Au total, 1 674 patients (518 femmes et 1 156 hommes) atteints de MPOC ont reçu ANORO ELLIPTA ou l'association formée de 125 µg d'umécliclidinium et de 25 µg de vilantérol 1 fois par jour. Les autres traitements comprenaient les ingrédients actifs pris individuellement (umécliclidinium ou vilantérol), un placebo et l'agent de comparaison actif (bromure de tiotropium).

Le [Tableau 2](#) montre tous les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par ANORO ELLIPTA au cours des 4 études bien contrôlées de 24 semaines, où la fréquence dépassait celle qui a été observée dans le groupe placebo.

Tableau 2 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets atteints de MPOC qui prenaient ANORO ELLIPTA et dépassant celle enregistrée dans le groupe placebo

Effet indésirable	Placebo (n = 555) %	ANORO ELLIPTA à 62,5 µg/25 µg (n = 842) %	Uméclidinium à 62,5 µg (n = 418) %	Vilantérol à 25 µg (n = 1 034) %
Infections et infestations				
Pharyngite	< 1	2	1	2
Sinusite	< 1	1	< 1	1
Infection des voies respiratoires inférieures	< 1	1	< 1	< 1
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	1	2	< 1	2
Constipation	< 1	1	< 1	< 1
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleurs aux mains et aux pieds	1	2	< 1	2
Spasmes musculaires	< 1	1	< 1	< 1
Douleur au cou	< 1	1	< 1	< 1
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Douleur thoracique	< 1	1	< 1	< 1

Études DB2113361, DB2113373, DB2113360 et DB2113374

Les limites de fréquence sont appliquées avant l'arrondissement des pourcentages présentés dans le tableau.

Étude de 12 mois

Dans le cadre d'une étude d'innocuité de longue durée, 335 sujets ont reçu une association d'uméclidinium et de vilantérol à 125 µg/25 µg ou un placebo pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Les caractéristiques initiales et démographiques des sujets de l'étude d'innocuité de longue durée étaient semblables à celles des sujets des études d'efficacité contrôlées par placebo. Les patients qui ont eu un résultat anormal ou significatif à l'ECG ou lors d'une surveillance de 24 heures au moyen d'un moniteur Holter pendant l'étude ont été retirés de l'étude.

Les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dans le groupe ayant reçu la dose de 125 µg/25 µg, et dépassant la fréquence enregistrée dans le groupe placebo, étaient les suivants : céphalées, dorsalgie, sinusite, toux, infection des voies urinaires, arthralgie, nausées, vertiges, douleur abdominale, douleur pleurétique, infection des voies respiratoires d'origine virale, mal de dents et diabète sucré.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, allongement de l'intervalle PR à l'ECG, accélération de la fréquence cardiaque, palpitations, tachycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, rythme supraventriculaire avec extrasystoles et ischémie cardiaque

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables pertinents suivants ont été signalés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation d'ANORO ELLIPTA. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles immunitaires : réactions d'hypersensibilité, y compris éruptions cutanées (peu courant), anaphylaxie (rare), œdème de Quincke (rare) et urticaire (rare)

Troubles psychiatriques : anxiété (peu courant)

Troubles du système nerveux : tremblements (peu courant), dysgueusie (peu courant)

Troubles oculaires : vision trouble (rare), glaucome (rare), augmentation de la pression intraoculaire (rare), douleur oculaire (rare)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme paradoxal (rare), dysphonie (rare)

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire (rare), dysurie (rare)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les renseignements sur ANORO ELLIPTA sont fondés sur la possibilité d'interactions avec chacun de ses 2 ingrédients actifs ainsi que sur les résultats de 2 essais cliniques sur les interactions médicamenteuses.

Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc

À l'instar des autres bêta₂-agonistes, ANORO ELLIPTA doit être administré avec prudence aux patients traités à l'aide d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, d'antidépresseurs tricycliques ou de médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QT, puisque le moindre effet exercé par ces médicaments sur cet intervalle pourrait être accentué. Les médicaments réputés allonger l'intervalle QT peuvent amplifier le risque d'arythmie ventriculaire (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#), [Intervalle QTc](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

Agents sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques (en monothérapie ou sous forme d'associations médicamenteuses) pourrait amplifier les effets indésirables d'ANORO ELLIPTA (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#)).

Traitements entraînant une hypokaliémie

On a fait un rapprochement entre l'utilisation de bêta-agonistes et une baisse de la kaliémie. Il est donc possible qu'un traitement concomitant à l'aide de dérivés de la xanthine, de corticostéroïdes administrés par voie orale (p. ex., la prednisone) ou de diurétiques n'épargnant pas le potassium

accentue les effets hypokaliémiants des agonistes adrénergiques (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Hypokaliémie et hyperglycémie](#)).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent affaiblir ou neutraliser l'effet d'ANORO ELLIPTA. C'est pourquoi ANORO ELLIPTA ne doit pas être administré de façon concomitante avec des bêtabloquants (y compris les gouttes ophtalmiques), sauf en cas de nécessité absolue. Dans de telles circonstances, le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs est envisageable, mais leur utilisation commande la prudence.

Interactions métaboliques et avec les transporteurs

Le vilantérol est un substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Après l'administration par inhalation d'une dose de vilantérol à 25 µg seule avec du kétoconazole (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4) à 400 mg, l'exposition générale au vilantérol a été multipliée par 1,9, comme en témoignait l'ASC, mais la $C_{\max}$ est demeurée inchangée. L'administration concomitante d'une association de vilantérol et d'un corticostéroïde en inhalation avec le kétoconazole (400 mg) s'est accompagnée d'une augmentation moyenne de l'ASC et de la $C_{\max}$ du vilantérol de 65 % et de 22 %, respectivement. L'augmentation de l'exposition au vilantérol ne s'est pas traduite par une augmentation des effets généraux des bêta-agonistes sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QTcF.

L'umécliclidinium est un substrat de l'isoenzyme CYP2D6; cela dit, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'umécliclidinium n'ont pas été modifiées de manière notable dans une population de patients métabolisant lentement les substrats de l'isoenzyme CYP2D6 (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'umécliclidinium et le vilantérol sont tous deux des substrats de la glycoprotéine P. Les effets du vérapamil (240 mg 1 fois par jour), un inhibiteur modéré du transporteur de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'umécliclidinium et du vilantérol administrés ensemble et de l'umécliclidinium administré seul ont été évalués chez des volontaires en bonne santé. L'ASC de l'umécliclidinium a été multipliée par un facteur d'environ 1,4, tandis que l'ASC du vilantérol est demeurée inchangée. Le vérapamil n'a eu aucun effet sur la $C_{\max}$ de l'umécliclidinium ou du vilantérol. Cependant, l'administration concomitante de vérapamil a été associée à une réduction de la kaliémie, à un allongement de l'intervalle QTc et à une fréquence accrue des épisodes de tachycardie supraventriculaire.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Peuvent inhiber le métabolisme du vilantérol et accroître l'exposition générale à cette substance.	La prudence est de mise lorsque l'administration en concomitance avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., itraconazole, voriconazole, ritonavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, clarithromycine) est envisagée.

Classe de médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	EC	Peuvent modifier l'exposition générale à l'umécliclidinium et au vilantérol et entraîner des effets pharmacodynamiques.	L'ASC de l'umécliclidinium a été multipliée par 1,4 environ; l'ASC du vilantérol n'a pas changé. Le vérapamil n'a pas eu d'incidence sur la C _{max} de l'umécliclidinium ou du vilantérol. Aucun ajustement de la dose n'est requis.
Agents allongeant l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	T	Peuvent accroître les effets cardiovasculaires des agonistes adrénergiques administrés avec des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QTc (risque accru d'arythmie ventriculaire).	La prudence est de mise lors d'un traitement concomitant.
Bêtabloquants (y compris les agents ophtalmiques)	T	Non seulement les bêtabloquants inhibent-ils l'effet des bêta-agonistes, tel le vilantérol, sur la fonction respiratoire, mais ils peuvent aussi causer un bronchospasme sévère chez les patients atteints de MPOC.	Si un traitement concomitant est requis, le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs est envisageable, mais leur emploi commande la prudence.
Diurétiques n'épargnant pas le potassium (p. ex., diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques)	T	Les variations du tracé obtenu à l'ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de bêta-agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées.	Même si la portée de ces effets sur le plan clinique reste inconnue, la prudence s'impose lorsqu'un bêta-agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium sont administrés en concomitance.
Anticholinergiques	T	Il existe un potentiel d'interaction additive avec les anticholinergiques administrés en concomitance.	L'administration concomitante avec d'autres médicaments qui renferment un anticholinergique est à proscrire.
Inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450	T	Peuvent modifier l'exposition générale à l'umécliclidinium et entraîner des effets pharmacodynamiques.	La pharmacocinétique de l'umécliclidinium n'a pas été grandement modifiée chez une population de métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2D6. Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été évaluées. Comme la biodisponibilité de l'umécliclidinium et du vilantérol administrés par voie orale est inférieure à 1 %, aucune étude sur l'effet des aliments n'a été réalisée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été évalués.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ANORO ELLIPTA est une association à dose fixe qui se prend 1 fois par jour et qui comprend 2 bronchodilatateurs pris par inhalation : l'uméclidinium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), et le vilantérol, un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). Après l'inhalation par voie orale, les 2 composés agissent localement dans les voies respiratoires, chacun selon son propre mode d'action qui cible des récepteurs précis et des voies métaboliques particulières, pour optimiser la bronchodilatation.

Uméclidinium : L'uméclidinium est un AMLA (aussi appelé *anticholinergique à longue durée d'action* ou ACLA) dérivé de la quinuclidine. C'est un antagoniste des récepteurs muscariniques qui agit sur de multiples sous-types de récepteurs cholinergiques muscariniques. L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice pendant 24 heures en inhibant de manière concurrentielle la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine qui se trouvent dans les muscles lisses des voies respiratoires. Sa réversibilité est lente *in vitro* lorsqu'il se lie aux récepteurs muscariniques M3 chez l'humain, et sa durée d'action *in vivo* est longue lorsqu'il est administré directement dans les poumons dans des modèles précliniques.

Vilantérol : Le vilantérol est un BALA sélectif dont les effets bronchodilatateurs se maintiennent pendant 24 heures. Les effets pharmacologiques des bêta₂-agonistes, y compris le vilantérol, s'expliquent du moins en partie par la stimulation de l'adénylate cyclase, l'enzyme intracellulaire qui catalyse la transformation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP) cyclique. L'augmentation du taux d'AMP cyclique provoque le relâchement des muscles lisses des bronches et inhibe la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier les mastocytes. Même s'il est reconnu que les récepteurs bêta₂-adrénergiques sont les récepteurs adrénergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et que les récepteurs bêta₁-adrénergiques prédominent dans le cœur, de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques de cet organe sont des récepteurs bêta₂-adrénergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les agonistes ultra-sélectifs des récepteurs bêta₂-adrénergiques pourraient exercer des effets sur le cœur.

10.2 Pharmacodynamie

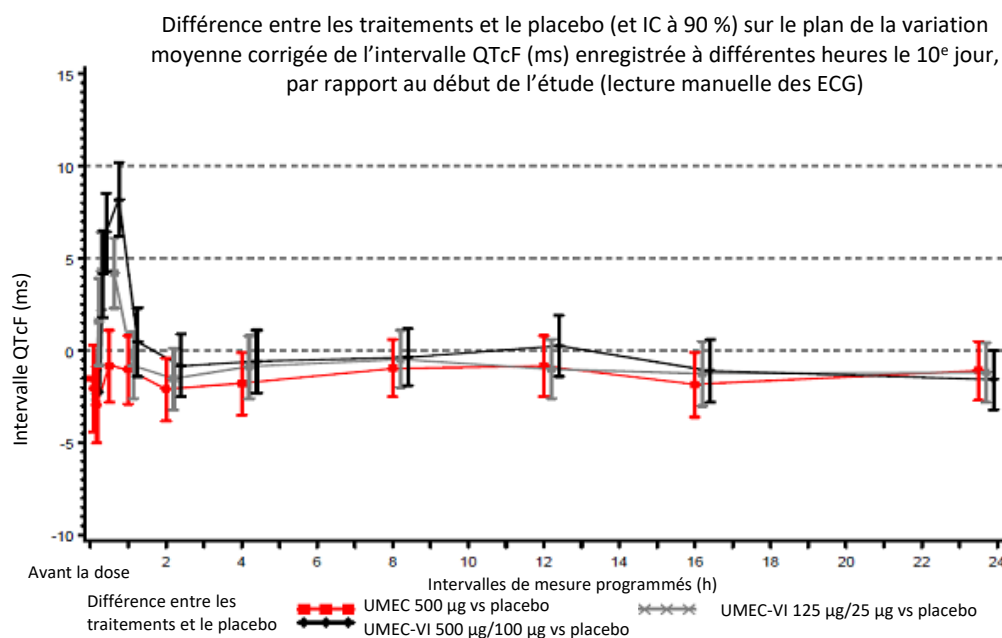
Électrocardiographie

L'effet d'ANORO ELLIPTA sur les paramètres électrocardiographiques a été évalué dans le cadre d'une étude croisée avec répartition aléatoire, blocs incomplets et deux groupes témoins (placebo et agent actif) menée à double insu chez 103 sujets en bonne santé. Les traitements à l'étude étaient les suivants : uméclidinium seul à la dose de 500 µg ou association d'uméclidinium et de vilantérol aux

doses supratherapeutiques de 125 µg/25 µg (2 fois et 1 fois la dose thérapeutique) et de 500 µg/100 µg (8 fois et 4 fois la dose thérapeutique), administrés 1 fois par jour durant 10 jours.

Des allongements de l'intervalle QTcF ont été observés, les plus prononcés ayant été notés 10 minutes (uméclidinium et vilantérol à 125 µg/25 µg) et 30 minutes (uméclidinium et vilantérol à 500 µg/100 µg) après l'administration de la dose. Les variations moyennes maximales de l'intervalle QTcF corrigées en fonction du placebo qui ont été enregistrées à la 10^e et à la 30^e minute se chiffraient comme suit : 4,3 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : de 2,2 à 6,4) dans le groupe ayant reçu la dose de 125 µg/25 µg; 8,2 ms (IC à 90 % : de 6,2 à 10,2) dans le groupe ayant reçu la dose de 500 µg/100 µg.

L'uméclidinium à 500 µg administré seul n'a pas été associé à un allongement de l'intervalle QTc.

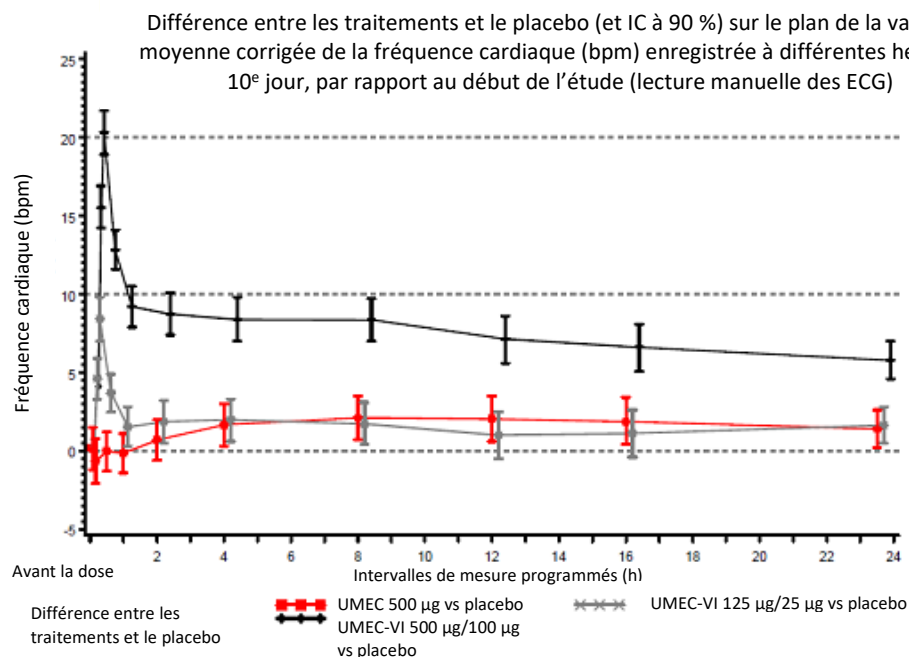


UMEC = uméclidinium; VI = vilantérol

$$* QTcF = QT/RR^{0,33}$$

Une augmentation de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose a également été relevée lors de l'administration de l'association uméclidinium et vilantérol. La différence moyenne maximale de la fréquence cardiaque entre le traitement actif et le placebo, observée 10 minutes après l'administration de la dose et corrigée par rapport à la valeur de départ, a été de 8,4 battements par minute (IC à 90 % : de 7,0 à 9,8) dans le groupe ayant reçu l'association uméclidinium et vilantérol à 125 µg/25 µg et de 20,3 battements par minute (IC à 90 % : de 18,9 à 21,7) dans le groupe uméclidinium et vilantérol à 500 µg/100 µg.

L'uméclidinium à 500 µg a été associé à une légère différence moyenne positive par rapport au placebo en ce qui concerne la fréquence cardiaque entre les 4^e et 24^e heures, inclusivement; la différence moyenne maximale, de 2,1 battements par minute (IC à 90 % : de 0,7 à 3,5), a été constatée 8 heures après l'administration de la dose.



Voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc](#).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'uméclidinium et du vilantérol chez des sujets sains

Uméclidinium et vilantérol à 500 µg/100 µg	T _{max} (h)	t _½ (h)
	Médiane (min. - max.)	Moyenne géométrique (% CV)
Uméclidinium à 500 µg	0,1 (0,08 - 0,12)	25,2 (0,2)
Vilantérol à 100 µg	0,1 (0,08 - 0,22)	19,2 (33,9)

Tableau 5 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'uméclidinium et du vilantérol (C_{max} et ASC_[0-24]) chez des sujets atteints de MPOC (moyenne géométrique [IC à 95 %])

ANORO ELLIPTA 62,5 µg/25 µg	C _{max} (pg/mL)	ASC ₍₀₋₂₄₎ (pg.h/mL)
Uméclidinium à 62,5 µg ¹	69 [de 65 à 72]	308 [de 293 à 323]
Vilantérol à 25 µg ¹	128 [de 122 à 135]	612 [de 589 à 637]

¹ Analyses des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets atteints de MPOC ayant reçu ANORO ELLIPTA à 62,5 µg/25 µg (DB2116975) dans le cadre de 2 essais

Les données pharmacocinétiques provenant de volontaires en bonne santé et de patients atteints de MPOC révèlent que l'exposition générale (C_{max} et ASC) à l'uméclidinium et au vilantérol n'est pas modifiée quand les deux agents sont administrés en association plutôt que séparément.

Absorption

Uméclidinium : Après l'administration par inhalation d'uméclidinium à des volontaires en bonne santé, la $C_{\max}$ a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium en inhalation a été de 13 % de la dose, en moyenne, avec une contribution négligeable de l'absorption orale. Après l'administration de doses répétées d'uméclidinium par inhalation, l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 7 à 10 jours avec un taux d'accumulation de 1,5 à 2.

Vilantérol : Après l'administration par inhalation de vilantérol à des volontaires en bonne santé, la $C_{\max}$ a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol en inhalation a été de 27 %, avec une contribution négligeable de l'absorption orale. Après l'administration de doses répétées de vilantérol par inhalation, l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 6 jours, avec un taux d'accumulation qui pouvait atteindre 2,4.

Distribution

Uméclidinium : Après son administration par voie intraveineuse à des sujets en bonne santé, l'uméclidinium a affiché un volume de distribution moyen de 86 L. *In vitro*, le taux de liaison de l'uméclidinium aux protéines plasmatiques humaines était de 89 % en moyenne.

Vilantérol : Après son administration par voie intraveineuse à des volontaires en bonne santé, le vilantérol a affiché un volume de distribution moyen de 165 L à l'état d'équilibre. *In vitro*, le taux de liaison du vilantérol aux protéines plasmatiques humaines était de 94 % en moyenne.

Métabolisme

Uméclidinium : Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est métabolisé principalement par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 et qu'il est un substrat du transporteur de la glycoprotéine P. Les principales voies métaboliques de l'uméclidinium sont l'oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis la conjugaison (p. ex., glucuroconjugaison), qui aboutissent à la formation d'une série de métabolites ayant une activité pharmacologique réduite ou dont l'activité pharmacologique n'a pas été établie. L'exposition générale aux métabolites est faible.

Vilantérol : Des études *in vitro* ont montré que le vilantérol est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et qu'il est un substrat du transporteur de la glycoprotéine P. Sa biotransformation se fait essentiellement par O-désalkylation, qui aboutit à la formation d'une série de métabolites dotés d'une activité agoniste bêta₁-adrénergique et bêta₂-adrénergique considérablement atténuée. Le tableau des métabolites plasmatiques obtenus après l'administration de vilantérol par voie orale dans le cadre d'une étude portant sur l'administration de doses radiomarquées chez l'humain évoquait un métabolisme de premier passage élevé. L'exposition générale aux métabolites est faible.

Élimination

Uméclidinium : La clairance plasmatique de l'uméclidinium après son administration par voie intraveineuse a été de 151 L/h. Une fraction d'environ 58 % de la dose radiomarquée administrée (ou 73 % de la substance radioactive récupérée) a été éliminée dans les fèces après l'administration intraveineuse, et une fraction de 22 % de la dose radiomarquée administrée (ou 27 % de la substance radioactive récupérée) a été éliminée dans l'urine. L'élimination des substances médicamenteuses dans les fèces après l'administration intraveineuse du médicament indiquait une excrétion biliaire. Après

l'administration du médicament par voie orale à des hommes en bonne santé, la substance radioactive a été éliminée principalement dans les fèces (92 % de la dose radiomarquée administrée). Une fraction inférieure à 1 % de la dose administrée par voie orale a été éliminée dans l'urine, ce qui laisse croire à une absorption négligeable après l'administration par voie orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'umécldinium après l'administration par inhalation pendant 10 jours était de 19 heures en moyenne; une proportion de 3 à 4 % du médicament était éliminée sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

Vilantérol : Après son administration par voie intraveineuse, le vilantérol a affiché une clairance plasmatique de 108 L/heure. Après l'administration orale de vilantérol radiomarqué, le bilan de masse a révélé que 70 % de la substance radiomarquée se retrouvaient dans l'urine et les 30 % restants dans les fèces. Le vilantérol est essentiellement biotransformé en métabolites qui sont ensuite excrétés dans l'urine et les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol après son administration par inhalation pendant 10 jours était de 11 heures en moyenne.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : ANORO ELLIPTA ne doit pas être employé chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont révélé que les paramètres pharmacocinétiques de l'umécldinium et du vilantérol sont semblables chez les patients atteints de MPOC de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans.
- **Sexe** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont révélé qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'umécldinium ou de vilantérol en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont révélé qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'umécldinium ou de vilantérol en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de l'umécldinium et du vilantérol après leur administration concomitante a été évaluée chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée (score de 7 à 9 selon la classification de Child-Pugh). Aucun signe d'augmentation de l'exposition générale à l'umécldinium ou au vilantérol ($C_{\max}$ et ASC) n'a été constaté. Aucune différence n'a été notée entre les sujets présentant une atteinte hépatique modérée et les volontaires en bonne santé quant à la liaison aux protéines plasmatiques. ANORO ELLIPTA n'a pas été évalué chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de l'umécldinium et du vilantérol après leur administration concomitante a été évaluée chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). L'exposition générale à l'umécldinium n'a pas augmenté de manière significative (10 % de l'ASC), tandis que l'exposition générale au vilantérol ($ASC_{[0-24]}$) était supérieure de 56 % chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère, par rapport aux sujets en bonne santé. Aucune différence n'a été notée entre les sujets présentant une atteinte rénale sévère et les volontaires en bonne santé quant à la liaison aux protéines plasmatiques.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Ne pas entreposer à une température supérieure à 30 °C. Conserver le produit dans un endroit sec, à l'abri d'une source de chaleur directe et des rayons du soleil. S'il est conservé au réfrigérateur, il convient de laisser l'inhalateur à la température ambiante pendant au moins 1 heure avant de l'utiliser.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ANORO ELLIPTA se présente dans un plateau doublé d'aluminium contenant un sachet renfermant un agent dessiccateur. Le plateau est scellé au moyen d'un opercule pelable qui protège le produit de l'humidité et qui ne doit être enlevé qu'au moment de se servir du médicament pour la première fois. Une fois l'emballage ouvert, on doit jeter le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Il convient d'aviser les patients d'inscrire la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette. La date doit être ajoutée dès que l'inhalateur a été retiré du plateau.

ANORO ELLIPTA doit être jeté de manière sécuritaire lorsque le compteur de doses indique « 0 » ou 6 semaines après avoir été retiré du plateau d'aluminium, selon la première éventualité.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

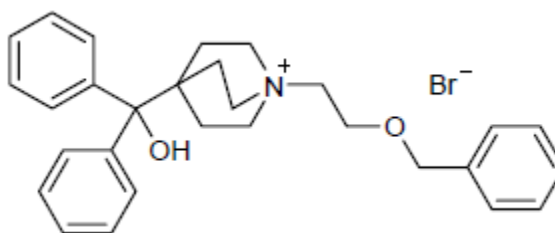
Bromure d'uméclidinium

Nom propre : bromure d'uméclidinium

Nom chimique : bromure d'octane 1-[2-(benzyloxy)éthyle]-4-(hydroxydiphénylméthyle)-1-azoniabicyclo[2.2.2]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{34}NO_2 \bullet Br$ 508,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'uméclidinium est une poudre blanche légèrement soluble dans l'eau.

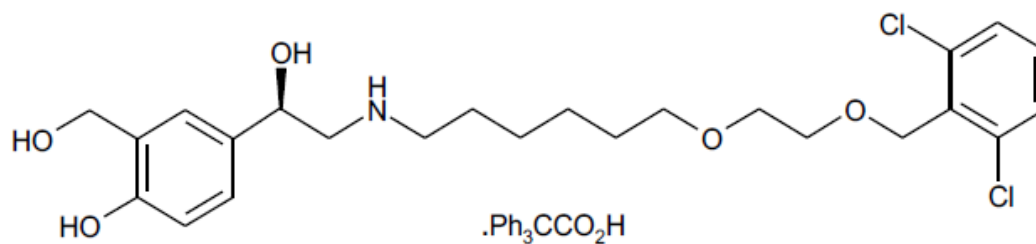
Trifénatate de vilantérol

Nom propre : trifénatate de vilantérol

Nom chimique : acide triphénylacétique -4-[(1R)-2-[(6-{2-[2,6-dichlorobenzyl]oxy}éthoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyéthyl]-2-(hydroxyméthyl)phénol (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 774,8

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le vilantérol est une poudre blanche pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

MPOC

Tableau 6 Résumé des plans d'étude et des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques déterminants

N° d'étude	Conception de l'étude, voie d'administration et durée	Traitement et posologie	Sujets de l'étude Âge moyen (tranche) Sexe (%)	Paramètre d'efficacité principal
DB2113373	Étude multicentrique de 24 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à évaluer, chez des sujets atteints de MPOC, l'efficacité et l'innocuité de l'association uméclidinium-vilantérol en poudre pour inhalation et des 2 ingrédients actifs administrés individuellement 1 fois par jour au moyen d'un nouvel inhalateur de poudre sèche	ANORO ELLIPTA (uméclidinium-vilantérol à 62,5 µg/25 µg) INCRUSE ELLIPTA (uméclidinium à 62,5 µg) Vilantérol à 25 µg Placebo	Total : 1 532 63 ans (40-93) Hommes : 71 % Femmes : 29 %	VEMS minimal au 169 ^e jour
DB2113360	Étude multicentrique de 24 semaines menée à l'insu, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles visant à comparer, chez des sujets atteints de MPOC, l'efficacité et l'innocuité de 2 teneurs de l'association uméclidinium-vilantérol en poudre pour inhalation avec celles du vilantérol et du tiotropium	ANORO ELLIPTA (uméclidinium-vilantérol à 62,5 µg/25 µg) Uméclidinium-vilantérol à 125 µg/25 µg Vilantérol à 25 µg Tiotropium à 18 µg	Total : 843 63 ans (40-88) Hommes : 69 % Femmes : 31 %	VEMS minimal au 169 ^e jour
DB2113374	Étude multicentrique de 24 semaines menée à l'insu, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles visant à comparer, chez des sujets atteints de MPOC, l'efficacité et l'innocuité de 2 teneurs de l'association uméclidinium-vilantérol en poudre pour inhalation avec celles de l'uméclidinium et du tiotropium	ANORO ELLIPTA (uméclidinium-vilantérol à 62,5 µg/25 µg) Uméclidinium-vilantérol à 125 µg/25 µg Uméclidinium à 125 µg Tiotropium à 18 µg	Total : 869 65 ans (40-85) Hommes : 68 % Femmes : 32 %	VEMS minimal au 169 ^e jour

Abréviations : uméclidinium (GSK573719); vilantérol (GW642444); tiotropium : bromure de tiotropium; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ANORO ELLIPTA (uméclidinium et vilantérol à 62,5 µg/25 µg 1 fois par jour) et de ses ingrédients individuels (uméclidinium à 62,5 µg 1 fois par jour et vilantérol à 25 µg 1 fois par jour) ont été évaluées dans le cadre de 1 étude de 24 semaines à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles et contrôlée par placebo (DB2113373) ainsi que de 2 études de 24 semaines contrôlées par agent actif (DB2113360 et DB2113374) [Tableau 6]. Les critères d'admissibilité et d'exclusion étaient comparables dans toutes les études, de même que les médicaments pris en

concomitance. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité pour ces 3 études déterminantes était le VEMS minimal au 169^e jour (24^e semaine); le paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité était la moyenne pondérée du VEMS mesuré pendant les 6 heures suivant l'administration de la dose le 168^e jour (24^e semaine). Le score principal à l'indice transitionnel de dyspnée (ITD) à la 168^e journée (et aussi à d'autres moments), le score SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) et l'emploi quotidien du médicament de secours ont aussi été évalués et ont servi de paramètres d'efficacité additionnels pour tous les essais déterminants.

Au total, 3 244 sujets ont été répartis au hasard et traités dans le cadre des essais déterminants ([Tableau 6](#)). Les sujets avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC, étaient âgés d'au moins 40 ans, avaient des antécédents de tabagisme correspondant à plus de 10 paquets-années, présentaient une obstruction modérée, sévère ou très sévère à l'écoulement de l'air (VEMS équivalant à 70 % ou moins de la valeur théorique normale après la prise de salbutamol et rapport VEMS/CVF [capacité vitale forcée] inférieur à 0,7) et une dyspnée (score mMRC [*Modified Medical Research Council*] d'au moins 2). La prise concomitante de corticostéroïdes par voie générale ou de bronchodilatateurs à longue durée d'action, y compris de théophylline, n'était pas permise, ni la prise antérieure d'uméclicinium et/ou de vilantérol. Par contre, la prise concomitante d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) à une dose stable et du salbutamol de secours fourni dans le cadre de l'étude était permise. Les patients suivants étaient exclus : ceux qui avaient un diagnostic actuel d'asthme, un déficit en alpha-1-antitrypsine, tout trouble non maîtrisé d'importance clinique, un résultat d'importance clinique à l'ECG ou à une épreuve biologique, une infection des voies respiratoires inférieures ou une exacerbation récente de la MPOC.

Les 3 244 patients admis aux essais déterminants de 24 semaines étaient majoritairement des hommes (70 %) de race blanche (83 %); leur moyenne d'âge était de 63,5 ans. Au départ, le VEMS moyen mesuré après la prise d'un bronchodilatateur était de 1,38 L (GOLD II [46 %], GOLD III [42 %], GOLD IV [12 %]). La réponse moyenne aux bêta₂-agonistes était de 14,2 % au début de l'étude (146 mL).

Résultats des études

Fonction respiratoire

L'essai contrôlé par placebo (DB2113373) a permis de comparer l'efficacité d'ANORO ELLIPTA à celle d'uméclicinium à 62,5 µg et de vilantérol à 25 µg et à celle d'un placebo, tous administrés 1 fois par jour. Après 24 semaines, ANORO ELLIPTA avait entraîné une augmentation statistiquement significative du VEMS minimal de 167 mL par rapport au début de l'étude (IC à 95 % : de 128 à 207 mL, $p < 0,001$), comparativement au placebo ([Tableau 7](#)). ANORO ELLIPTA a également entraîné une augmentation statistiquement significative de la variation de la moyenne pondérée du VEMS, mesurée sur une période de 6 heures après l'administration de la dose entre le début de l'étude et la semaine 24, comparativement au placebo ([Tableau 7](#)). De plus, chez les patients ayant reçu ANORO ELLIPTA, les augmentations du VEMS minimal et de la moyenne pondérée du VEMS sur une période de 6 heures, par rapport au départ, ont été statistiquement plus grandes que chez les patients sous uméclicinium à 62,5 µg et vilantérol à 25 µg, ce qui traduit la contribution de l'uméclicinium et du vilantérol (62,5 µg et 25 µg) à l'amélioration de la fonction respiratoire ([Tableau 7](#)).

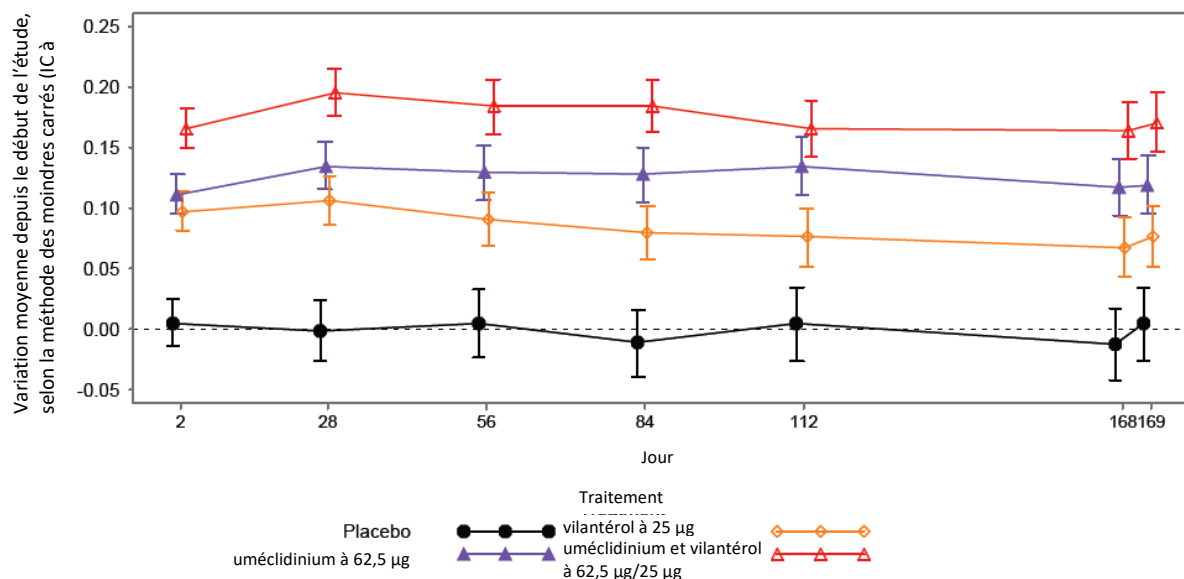
Tableau 7 Paramètres d'efficacité principal et secondaire à la 24^e semaine de traitement par ANORO ELLIPTA (62,5 µg/25 µg) dans le cadre de l'étude DB2113373

	Paramètre principal		
	VEMS minimal (mL) le 169 ^e jour		
	Différence entre les traitements	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>
ANORO ELLIPTA vs placebo	167	(de 128 à 207)	< 0,001
UMEC à 62,5 µg vs placebo	115	(de 76 à 155)	< 0,001
VI à 25 µg vs placebo	72	(de 32 à 112)	< 0,001
ANORO ELLIPTA vs VI à 25 µg	95	(de 60 à 130)	< 0,001
ANORO ELLIPTA vs UMEC à 62,5 µg	52	(de 17 à 87)	0,004
	Paramètre secondaire		
	Moyenne pondérée du VEMS (mL) [de 0 à 6 h] le 168 ^e jour		
	Différence entre les traitements	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>
ANORO ELLIPTA vs placebo	242	(de 202 à 282)	< 0,001
UMEC à 62,5 µg vs placebo	150	(de 110 à 190)	< 0,001
VI à 25 µg vs placebo	122	(de 82 à 162)	< 0,001
ANORO ELLIPTA vs VI à 25 µg	120	(de 84 à 155)	< 0,001
ANORO ELLIPTA vs UMEC à 62,5 µg	92	(de 56 à 127)	< 0,001

Abréviations : IC : intervalle de confiance; UMEC : uméclidinium; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; VI : vilantérol

Après le 1^{er} jour de traitement, il était évident qu'ANORO ELLIPTA procurait une bronchodilatation supérieure à celle observée avec le placebo; l'amélioration de la fonction respiratoire s'est maintenue tout au long des 24 semaines du traitement ([Figure 1](#)).

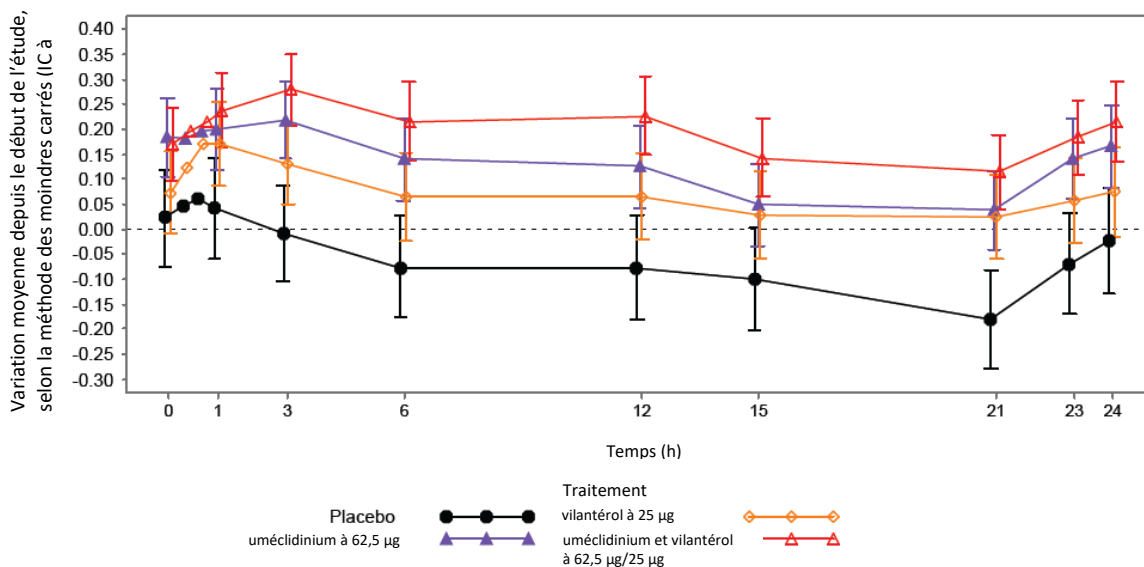
Figure 1 DB2113373 : Variation moyenne du VEMS minimal (L) depuis le début de l'étude, calculée par la méthode des moindres carrés (IC à 95 %)



Des évaluations spirométriques répétées ont été effectuées durant tout l'intervalle posologique de 24 heures chez un sous-groupe de sujets (n = 197) les jours 1, 84 et 168 de l'étude DB2113373. Chez les sujets traités par ANORO ELLIPTA, la durée médiane du temps écoulé avant le début du changement le 1^{er} jour (défini comme une augmentation de 100 mL du VEMS par rapport au début de l'étude) était de

27 minutes. L'amélioration de la fonction respiratoire par rapport au début de l'étude s'est maintenue pendant 24 heures après l'administration du médicament (voir la [Figure 2](#)) et est restée stable entre les jours 1, 84 et 168.

Figure 2 DB2113373 : Variation moyenne du VEMS (L) depuis le début de l'étude, calculée par la méthode des moindres carrés au fil du temps (0-24 heures) le 168^e jour



Les études contrôlées par un agent actif (DB2113360 et DB2113374) ont permis de comparer l'efficacité d'ANORO ELLIPTA avec celle des ingrédients individuels (umécliclinium à 125 µg et vilantérol à 25 µg) et du bromure de tiotropium à 18 µg, tous administrés 1 fois par jour. Au cours de l'étude DB2113360, le traitement par ANORO ELLIPTA (umécliclinium et vilantérol à 62,5 µg/25 µg) a entraîné une amélioration plus importante et significative sur le plan statistique du VEMS minimal (90 mL, $p < 0,001$) et de la moyenne pondérée du VEMS de 0 à 6 heures (77 mL, $p = 0,004$) que le vilantérol (25 µg) après 24 semaines, par rapport aux valeurs de départ ([Tableau 8](#)). Par ailleurs, dans l'étude DB2113374, ANORO ELLIPTA a augmenté de 70 mL ($p = 0,003$) la moyenne pondérée du VEMS de 0 à 6 heures entre le début de l'étude et la 24^e semaine, comparativement à l'umécliclinium à 125 µg. Cependant, la différence entre ANORO ELLIPTA et l'umécliclinium à 125 µg quant à la variation du VEMS minimal par rapport au début de l'étude n'était pas statistiquement significative ([Tableau 8](#)).

Tableau 8 Paramètres d'efficacité principal et secondaire à la semaine 24 de traitement par ANORO ELLIPTA (62,5 µg/25 µg) dans le cadre d'études contrôlées par un agent actif (études DB2113360 et DB2113374)

Comparaisons	Paramètre d'efficacité principal VEMS minimal (mL) le 169 ^e jour			Paramètre d'efficacité secondaire Moyenne pondérée du VEMS (mL) [de 0 à 6 h] le 168 ^e jour		
	Différence entre les traitements (mL)	IC à 95 %	Valeur de p	Différence entre les traitements (mL)	IC à 95 %	Valeur de p
Étude DB2113360						
ANORO ELLIPTA vs VI à 25 µg	90	(de 39 à 142)	< 0,001	-	-	-

Comparaisons	Paramètre d'efficacité principal VEMS minimal (mL) le 169 ^e jour			Paramètre d'efficacité secondaire Moyenne pondérée du VEMS (mL) [de 0 à 6 h] le 168 ^e jour		
	Différence entre les traitements (mL)	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>	Différence entre les traitements (mL)	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>
ANORO ELLIPTA vs VI à 25 µg	-	-	-	77	(de 25 à 128)	0,004
Étude DB2113374						
ANORO ELLIPTA vs UMEC à 125 µg	22	(de -27 à 72)	0,377	-	-	-
ANORO ELLIPTA vs UMEC à 125 µg	-	-	-	70	(de 24 à 117)	0,003

IC : intervalle de confiance; UMEC : uméclidinium; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; VI : vilantérol

Remarque : L'analyse a été réalisée à partir d'un modèle des mesures répétées avec les covariables suivantes : traitement, valeur initiale (moyenne des 2 évaluations faites 30 et 5 minutes avant la prise de la dose du jour 1), présence ou absence de tabagisme, groupe de centre, jour, jour par valeur initiale, jour par interaction entre les traitements.

Résultats relatifs aux symptômes

Dans le cadre de l'étude DB2113373 contrôlée par placebo, ANORO ELLIPTA a procuré une diminution de l'essoufflement, d'après l'ITD principal à la semaine 24 (1,2 unité; IC à 95 %, de 0,7 à 1,7), par rapport à ce qui a été observé dans le groupe placebo. Cependant, lors d'une comparaison avec les médicaments individuels (vilantérol à 25 µg et uméclidinium à 62,5 µg), ANORO ELLIPTA n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative de l'ITD principal. Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement par ANORO ELLIPTA (c'est-à-dire dont la variation de l'ITD principal entre le début de l'étude et la 24^e semaine était d'au moins 1 unité [différence minimale cliniquement importante]) était de 58 % (226/389) comparativement à 41 % (106/260) avec le placebo.

La qualité de vie liée à la santé a été mesurée à l'aide du SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) dans le cadre de tous les essais déterminants. Dans l'étude DB2113373, la différence moyenne dans la variation du score total au SGRQ entre ANORO ELLIPTA et le placebo a été de -5,51 unités (IC à 95 %, de -7,88 unités à -3,13 unités) après 24 semaines de traitement, par rapport au début de l'étude. Dans le groupe recevant ANORO ELLIPTA, des améliorations ont été constatées par rapport au début de l'étude pour les 3 domaines du SGRQ (symptômes, activités et répercussions; variation moyenne de -11,44, -6,81 et -6,60 unités, respectivement, entre le début de l'étude et le 168^e jour). Cependant, aucune différence au chapitre du score total SGRQ liée au traitement n'a été observée entre le début de l'étude et la semaine 24 entre ANORO ELLIPTA et les ingrédients individuels (uméclidinium à 62,5 µg et vilantérol à 25 µg). Un plus grand nombre des patients traités par ANORO ELLIPTA ont obtenu une amélioration de leur score total au SGRQ supérieure à la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 4 unités, comparativement au groupe placebo (49 % vs 34 %).

Dans l'étude DB2113373, les patients traités par ANORO ELLIPTA ont moins souvent eu besoin de salbutamol comme médicament de secours que les patients sous placebo et ils ont obtenu une réduction moyenne de 0,8 inhalation par jour (IC à 95 % : de -1,3 à -0,3 inhalation).

Essais cliniques à l'appui (endurance à l'effort)

L'effet d'ANORO ELLIPTA sur l'endurance à l'effort et la fonction respiratoire chez les patients atteints de MPOC a été évalué dans le cadre de 2 essais croisés de 12 semaines, menés à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par placebo (DB2114417 et DB2114418). Ces 2 essais sur l'endurance à l'effort ont permis de traiter 655 sujets dont la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) était d'au moins

120 %. Les paramètres d'efficacité principaux étaient les suivants : durée de l'endurance à l'effort mesurée au moyen du test de marche ESWT (*Endurance Shuttle Walk Test*) et VEMS minimal au 85^e jour. Au cours de l'étude DB2114418, le traitement par ANORO ELLIPTA a entraîné, comparativement au placebo, une amélioration statistiquement significative de 69,4 secondes ($p = 0,003$) de la durée de l'endurance à l'effort mesurée 3 heures après l'administration du médicament. Toutefois, au cours de l'étude DB2114417, le traitement par ANORO ELLIPTA n'a pas entraîné d'amélioration statistiquement significative de la durée de l'endurance à l'effort comparativement au placebo (21,9 secondes; $p = 0,234$). Par ailleurs, au cours de l'étude DB2114418, ANORO ELLIPTA a entraîné une amélioration statistiquement significative, par rapport au placebo, de la variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la semaine 12 (243 mL; $p < 0,001$). ANORO ELLIPTA a également réduit l'hyperinflation pulmonaire (diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume résiduel), augmentant ainsi la capacité inspiratoire au repos et à l'effort, par rapport au placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec l'umécldinium ou le vilantérol durant les études non cliniques étaient ceux qui sont typiquement associés, selon le cas, aux antagonistes muscariniques ou aux bêta₂-agonistes et/ou à une propriété irritante locale.

Umécldinium

Dans le cadre d'études de toxicité durant lesquelles des doses d'umécldinium ont été administrées par inhalation de manière répétée, les principales manifestations liées au traitement qui étaient dignes de mention pour ce qui est de l'évaluation du risque ont été les effets irritants dans les voies respiratoires et les effets cardiovasculaires prévus avec ce médicament. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques d'umécldinium mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 62,5 µg de ce médicament par inhalation se sont révélées inférieures à celles qui ont été rapportées lors des études de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Cancérogénicité : Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liées au traitement n'est ressortie des études de 2 ans sur l'administration d'umécldinium par inhalation chez le rat et la souris.

Génotoxicité : Les épreuves *in vitro* (test d'Ames et test sur cellules de lymphome de souris) et les tests du micronoyau réalisés *in vivo* chez le rat n'ont fait ressortir aucun signe de génotoxicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'umécldinium ne s'est pas révélé tératogène chez les rats et les lapins. Au cours d'une étude prénatale et postnatale, l'administration d'umécldinium par voie sous-cutanée à des rates a entraîné une diminution du gain de poids et de la consommation de nourriture chez les rates ayant reçu une dose de 180 µg/kg/j, ainsi qu'une faible diminution du poids corporel de leurs petits avant le sevrage (l'exposition était environ 52 fois celle mesurée chez des patients atteints de MPOC qui prenaient 62,5 µg/j d'umécldinium, d'après l'ASC). Chez les lapins, la dose sans effet

nocif observable (DSENO) était multipliée par 197 après l'administration sous-cutanée et par 35 après l'administration par inhalation.

Tolérance locale : L'hémolyse a été négligeable ou nulle dans le sang des rats, des chiens et des humains traités par l'umécliclidinium.

L'umécliclidinium a été considéré comme dépourvu de propriétés sensibilisantes.

L'umécliclidinium a été considéré comme un irritant de la peau léger ou modéré dans le cadre d'essais réalisés sur un modèle de peau humaine reconstituée.

L'umécliclidinium a été considéré comme un irritant oculaire léger ou modéré dans le cadre d'essais réalisés sur un modèle d'épiderme humain reconstitué.

Vilantérol

Toxicologie générale : Dans les études de toxicologie chez les animaux menées sur le vilantérol, lequel était surtout administré par inhalation, les principaux résultats concordent avec les observations effectuées au sujet de l'exposition générale aux bêta₂-agonistes et couramment décrites dans le cas d'autres BALA vendus sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques de vilantérol mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 25 µg de ce médicament par inhalation se sont révélées très inférieures à celles rapportées lors des études de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Cancérogénicité : Au cours d'études longitudinales, le vilantérol administré par inhalation a causé des effets prolifératifs dans l'appareil reproducteur des rates et des souris femelles et dans l'hypophyse des rats, ce qui concorde avec les résultats observés pour d'autres bêta₂-agonistes. Il n'y a pas eu de fréquence accrue de tumeurs chez les rats ou les souris à des expositions de 0,5 ou de 13 fois, respectivement, l'exposition clinique associée au vilantérol à 25 µg chez l'être humain, d'après l'ASC.

Génotoxicité : Les études de toxicité génétique indiquent que le vilantérol ne représente pas un risque génotoxique pour l'être humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le vilantérol n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité des mâles ou des femelles chez les rats.

Le vilantérol ne s'est pas révélé tératogène chez les rats. L'administration de vilantérol par inhalation ou par voie sous-cutanée à des lapins a provoqué des anomalies fœtales (faible fréquence de fentes palatines, rétraction des paupières, fusion des sternèbres et/ou malformation de l'os frontal). Lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée, le vilantérol n'a provoqué aucun effet à des expositions 36 fois supérieures à l'exposition clinique associée à une dose de 25 µg chez l'être humain, d'après l'ASC. Le vilantérol n'a pas eu d'effet nocif sur le développement pré- ou postnatal chez les rats.

Tolérance locale : Le vilantérol n'a montré aucune propriété sensibilisante à l'épreuve de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris. Il n'a pas non plus irrité la peau ni provoqué d'irritation sévère aux yeux lors d'essais réalisés sur des tissus humains reconstitués.

Umécliclidinium en association avec le vilantérol

L'association d'umécliclidinium et de vilantérol a été évaluée dans le cadre d'un certain nombre d'études. Aucun nouvel effet toxique n'a été observé lorsque l'umécliclidinium a été administré en association avec

le vilantérol pendant au plus 13 semaines chez le chien. En outre, aucune exacerbation notable des anomalies n'a été observée avec l'umécliclidinium ou le vilantérol utilisé seul. Après l'administration par inhalation d'umécliclidinium et de vilantérol en association chez le lapin, aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été observé. Aucune étude sur la cancérogénicité, la génotoxicité, la toxicité d'une dose unique ou la tolérance locale n'a été menée avec l'association d'umécliclidinium et de vilantérol.

De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques d'umécliclidinium et de vilantérol mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 62,5/25 µg de cette association par inhalation se sont révélées inférieures à celles qui ont été rapportées lors des études de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

BREO ELLIPTA (furoate de fluticasone et vilantérol [sous forme de trifénatate] en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg), n° de contrôle 213290, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (7 janvier 2019)

INCRUSE ELLIPTA (umécliclidinium [sous forme de bromure] en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 62,5 µg), n° de contrôle 222505, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (22 septembre 2020)

TRELEGY ELLIPTA (furoate de fluticasone, umécliclidinium [sous forme de bromure] et vilantérol [sous forme de trifénatate] en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 100 µg/62,5 µg/25 µg et à 200 µg/62,5 µg/25 µg), n° de contrôle 255950, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (17 janvier 2022)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ANORO ELLIPTA**

uméclidinium et vilantérol en poudre sèche pour inhalation orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ANORO ELLIPTA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ANORO ELLIPTA**.

Mises en garde et précautions importantes

DÉCÈS LIÉS À L'ASTHME

ANORO ELLIPTA doit être employé pour traiter la MPOC uniquement.

ANORO ELLIPTA ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) peuvent accroître le risque de décès liés à l'asthme. Au cours d'une étude de grande envergure ayant porté sur cette maladie, les chercheurs ont constaté que les décès imputables à des problèmes d'asthme avaient été plus nombreux chez les patients qui avaient utilisé un autre BALA (en l'occurrence, du salmétérol) que chez ceux qui n'avaient pas pris ce type de médicament. Cette observation pourrait aussi s'appliquer à ANORO ELLIPTA.

Pour quoi utilise-t-on ANORO ELLIPTA?

ANORO ELLIPTA est utilisé chez les adultes une fois par jour dans le cadre d'un traitement d'entretien prolongé. Il peut faciliter la respiration des personnes qui ont de la difficulté à respirer (qui sont essouffées) à cause d'une maladie des poumons appelée *maladie pulmonaire obstructive chronique* ou *MPOC*, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Si vous fumez, il est important de renoncer au tabac pour aider à atténuer les symptômes de votre MPOC et peut-être prolonger votre espérance de vie.

Comment ANORO ELLIPTA agit-il?

ANORO ELLIPTA contient deux ingrédients médicinaux :

- l'uméclidinium, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA);
- le vilantérol, un bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Les deux ingrédients appartiennent à une classe de médicaments appelée *bronchodilatateurs*. Les bronchodilatateurs aident à ouvrir les voies respiratoires et à entraîner le relâchement des muscles des voies respiratoires. Cela permet à une plus grande quantité d'air d'entrer et de sortir des poumons. Cela

fait en sorte que les personnes atteintes de MPOC peuvent respirer plus facilement, et cela aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

À l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de guérir la MPOC, mais ANORO ELLIPTA aide à maîtriser la maladie. Il est donc important que vous continuiez à l'utiliser avec régularité, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients d'ANORO ELLIPTA?

Ingrédients médicinaux : uméclidinium (sous forme de bromure) et vilantérol (sous forme de trifénate).

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait) et stéarate de magnésium.

ANORO ELLIPTA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre sèche inhalée par la bouche au moyen de l'inhalateur ELLIPTA. Chaque dose contient 62,5 microgrammes (µg) d'uméclidinium (sous forme de bromure) et 25 µg de vilantérol (sous forme de trifénate).

Ne pas utiliser ANORO ELLIPTA :

- si vous êtes allergique à l'uméclidinium, au vilantérol ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenu dans ANORO ELLIPTA (voir **Quels sont les ingrédients d'ANORO ELLIPTA?**);
- pour soulager des symptômes de MPOC soudains et sévères, comme un essoufflement ou une respiration sifflante survenant brusquement. Ayez toujours un inhalateur de secours à portée de main pour traiter des symptômes soudains (« exacerbations »). Si vous n'avez pas d'inhalateur de secours, demandez à votre professionnel de la santé de vous en prescrire un;
- pour le traitement de l'asthme;
- si vous avez une allergie sévère aux protéines du lait puisqu'ANORO ELLIPTA contient du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANORO ELLIPTA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes cardiaques, comme :
 - une maladie cardiaque;
 - des battements rapides ou irréguliers ou tout problème lié à la façon dont votre cœur bat;
 - une affection appelée *allongement de l'intervalle QT*;
- faites de l'hypertension artérielle;
- avez des problèmes oculaires comme une pression accrue dans les yeux, ou glaucome;
- avez des problèmes avec votre prostate ou votre vessie ou des difficultés à uriner;
- faites du diabète;
- avez déjà eu des convulsions;
- avez des troubles de la glande thyroïde;
- avez un faible taux de potassium dans le sang;
- prenez des médicaments semblables pour votre maladie pulmonaire;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Informez votre professionnel de la santé si vous devenez

enceinte pendant le traitement par ANORO ELLIPTA. Votre professionnel de la santé soupèsera les bienfaits escomptés pour vous et les risques pour le fœtus;

- allaitez. On ignore si ANORO ELLIPTA peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines si vous avez des effets secondaires comme un mal de tête, des étourdissements ou une vision trouble.

Exacerbations de la MPOC :

ANORO ELLIPTA ne doit pas être utilisé pour soulager une exacerbation de MPOC. En cas d'une telle crise, il faut absolument que vous utilisiez votre inhalateur de secours (un bronchodilatateur à courte durée d'action, tel le salbutamol). Les inhalateurs de secours ne devraient être utilisés que comme médicament de secours lorsque vous prenez ANORO ELLIPTA. Votre professionnel de la santé vous indiquera comment arrêter l'utilisation **régulière** de ces inhalateurs lorsque vous commencerez à utiliser ANORO ELLIPTA.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, discutez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Ils peuvent indiquer une exacerbation de MPOC ou une aggravation de votre état :

- intensification inhabituelle de l'essoufflement, de la toux, de la respiration sifflante ou de la fatigue;
- production inhabituelle de mucus de par sa couleur, sa quantité ou sa consistance;
- sensation de serrement à la poitrine ou symptômes du rhume;
- nécessité d'utiliser votre inhalateur de secours plus souvent que d'habitude;
- efficacité moindre de votre inhalateur de secours pour soulager vos symptômes.

Surveillance et épreuves de laboratoire :

ANORO ELLIPTA peut entraîner des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire telles qu'un faible taux de potassium dans le sang et un taux élevé de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments vous subirez des analyses sanguines et il en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ANORO ELLIPTA :

- d'autres médicaments contenant un BALA ou un AMLA, tels que l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium et l'acéclidinium;
- les bêtabloquants employés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiaques, tels que le propranolol;
- des gouttes oculaires, comme le timolol, utilisé pour traiter le glaucome;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole;
- la clarithromycine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- les médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH, tels que le ritonavir,

l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir et le saquinavir;

- les médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, tels que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase;
- les médicaments qui diminuent la concentration de potassium dans le sang. Ces médicaments comprennent certains types de diurétiques (aussi appelés *pilules qui éliminent l'eau*), qui servent au traitement de l'hypertension artérielle et des problèmes cardiaques, et les corticostéroïdes oraux, comme la prednisone.

Comment prendre ANORO ELLIPTA :

Prenez ANORO ELLIPTA :

- en respectant toujours à la lettre les recommandations de votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- une fois par jour seulement;
- à la même heure chaque jour;
- par inhalation par la bouche pour que le médicament se rende jusque dans vos poumons.

À moins d'avoir consulté votre professionnel de la santé avant, **ABSTENEZ-VOUS** :

- de cesser de prendre ANORO ELLIPTA (même si vous vous sentez mieux);
- de l'utiliser plus d'une fois par jour;
- d'augmenter la dose.

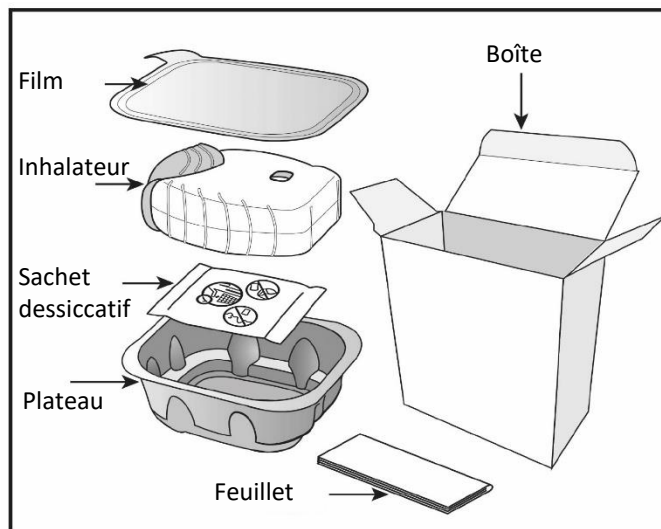
ANORO ELLIPTA a été prescrit pour vous et ne doit être donné à personne d'autre.

Dose habituelle :

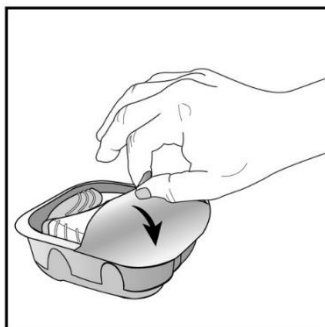
Une inhalation une fois par jour, par la bouche, préférablement au même moment tous les jours.

À propos de l'inhalateur d'ANORO ELLIPTA :

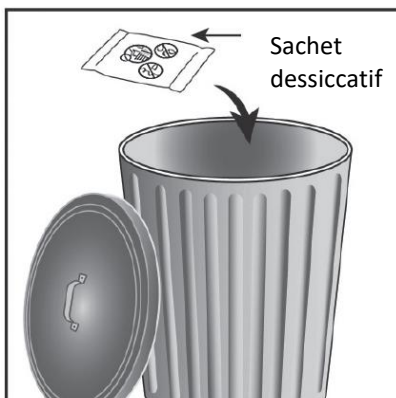
La boîte de l'inhalateur ELLIPTA contient :



L'inhalateur ELLIPTA en plastique est emballé dans un plateau recouvert d'un film d'aluminium pelable. **Ne retirez pas le film d'aluminium avant d'être prêt à utiliser l'inhalateur.** Retirez le film pour accéder au plateau.

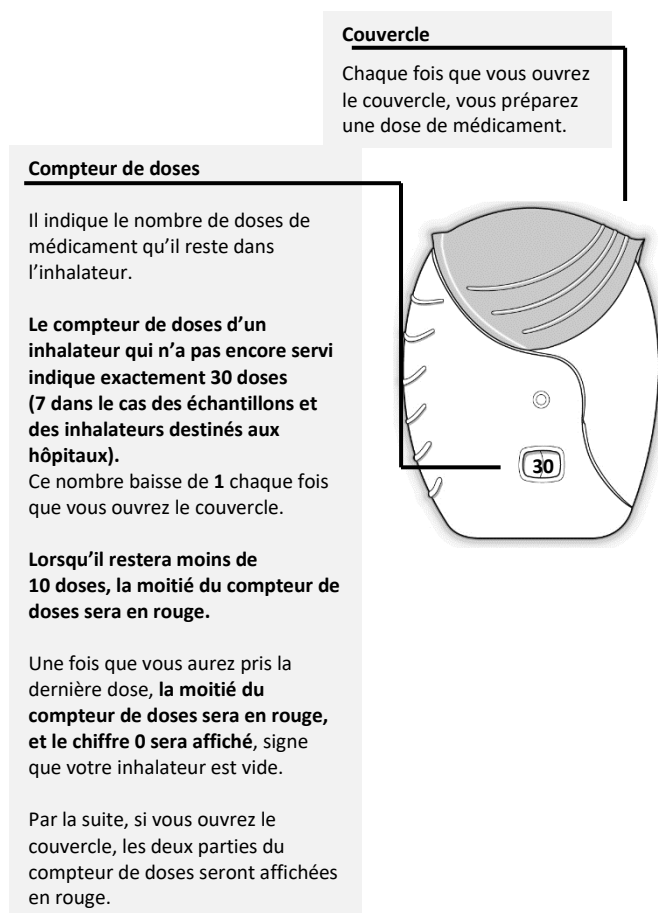


Vous trouverez dans le plateau un petit sachet contenant un agent dessiccateur (desséchant) qui aide à empêcher l'humidité de s'y accumuler. **Gardez ce sachet hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.** N'ouvrez pas le sachet dessiccateur, ne le mangez pas ou n'inhalez pas son contenu; **jetez-le** après avoir enlevé le film qui recouvre le plateau. L'ingestion ou l'inhalation du contenu du sachet dessiccateur est nocive.



L'inhalateur ELLIPTA est en position fermée lorsque vous le sortez du plateau. Inscrivez la date à laquelle il faut jeter l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette de l'inhalateur (« Jeter le »), soit 6 semaines après la date d'ouverture du plateau.

L'inhalateur en plastique ELLIPTA est composé d'un boîtier gris pâle, d'un couvercle d'embout buccal rouge et d'un compteur de doses. Le couvercle dissimule l'embout buccal et l'évent qui ne se voient que lorsque le couvercle est ouvert. L'inhalateur ELLIPTA est prêt à l'emploi. Vous n'avez pas besoin de l'amorcer avant de l'utiliser pour la première fois.



IMPORTANT :

Si vous ouvrez et fermez le couvercle de l'inhalateur ELLIPTA sans inhaler le médicament, vous gaspillerez une dose. La dose en question restera à l'abri dans l'inhalateur, mais il sera impossible de l'inhaler. Il est impossible qu'avec une seule inhalation vous preniez trop de médicament ou une double dose de médicament par accident.

Ne tentez jamais de changer les chiffres du compteur de doses ni d'enlever ce dernier de l'inhalateur. Le compteur de doses ne peut être remis au chiffre de départ, et il est fixé à demeure sur l'inhalateur.

Comment utiliser ANORO ELLIPTA :

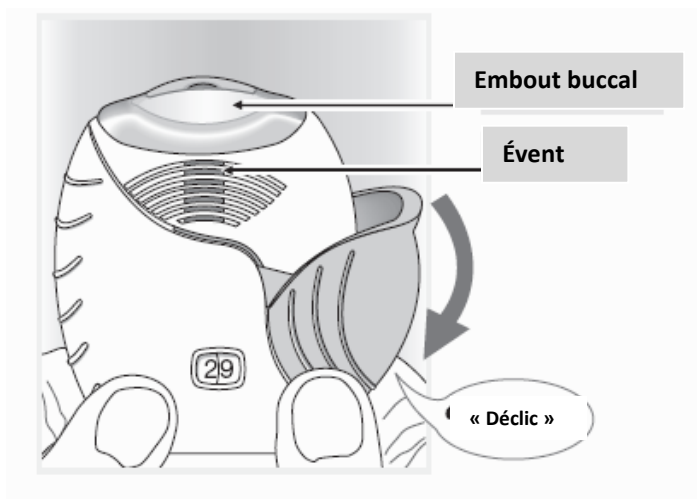
Veuillez suivre les étapes suivantes pour utiliser votre inhalateur ELLIPTA : **OUVRIR, INHALER et FERMER**. Le mode d'emploi fourni ci-après convient aussi bien aux inhalateurs ELLIPTA de 30 que de 7 doses.

Laissez le couvercle fermé tant que vous n'êtes pas prêt à prendre une dose. N'agitez l'inhalateur ELLIPTA à aucun moment durant ce processus; c'est inutile.

Installez-vous confortablement en position assise ou debout.

OUVRIR

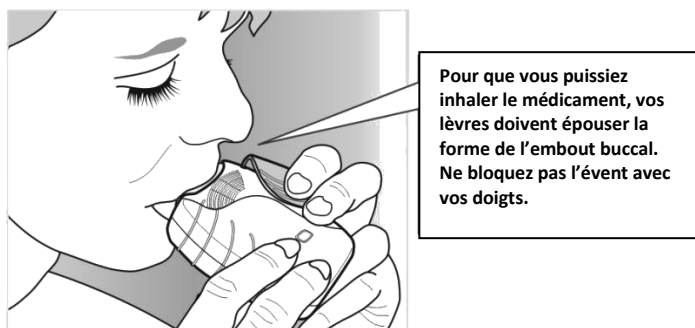
1. Lorsque vous serez prêt, activez l'inhalateur en faisant glisser le couvercle rouge sur le côté jusqu'à ce que vous entendiez un déclic afin de préparer une dose.
2. Le nombre affiché à la fenêtre du compteur de doses diminuera alors de 1. *Il est peu probable que le nombre indiqué par le compteur ne diminue pas si vous avez bien entendu le déclic, mais si cela se produit, c'est peut-être que l'inhalateur n'a pas chargé le médicament. Vous devez alors rapporter l'inhalateur à votre pharmacien qui vous conseillera.*
3. Tenez l'inhalateur ELLIPTA loin de votre bouche et expirez profondément, mais pas au point où cela vous incommode. *N'expirez pas dans l'inhalateur.*



Vous êtes maintenant prêt à prendre une dose.

INHALER

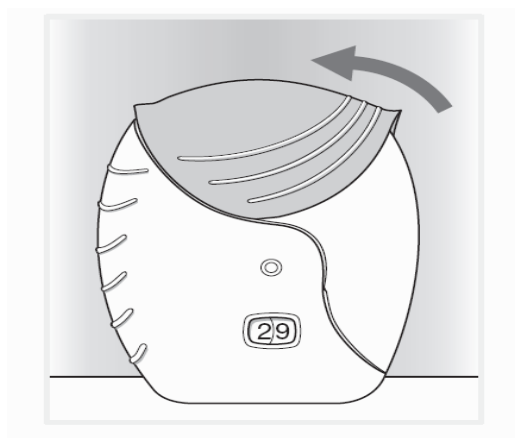
1. Placez l'embout buccal entre vos lèvres et refermez-les fermement autour de celui-ci. *Ne bloquez pas l'évent avec vos doigts.*



2. Prenez une longue inspiration bien profonde et régulière. Retenez votre respiration le plus longtemps possible (durant 3 ou 4 secondes au moins).

FERMER

1. Retirez l'inhalateur de votre bouche. Expirez lentement et doucement. Respirez normalement.
2. Après avoir inhalé le médicament, vous pouvez nettoyer l'embout buccal de l'inhalateur avec un papier-mouchoir propre et sec.
3. Fermez l'inhalateur en faisant glisser le couvercle complètement vers le haut pour qu'il couvre bien l'embout buccal.



Il est possible que vous ne goûtiez pas le médicament ou que vous ne le sentiez pas passer (c'est normal), même quand vous utilisez l'inhalateur correctement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ANORO ELLIPTA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez une dose plus importante d'ANORO ELLIPTA que celle prescrite par votre professionnel de la santé par inadvertance, il se peut que vous ayez des tremblements, un mal de tête, la bouche sèche, une vision trouble ou l'impression que votre cœur bat plus vite que d'habitude. Si cela se produit, consultez votre professionnel de la santé sans tarder.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas une dose de médicament de plus pour compenser celle que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ANORO ELLIPTA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ANORO ELLIPTA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- mal de gorge;
- toux;
- diarrhée, constipation, douleur à l'estomac;
- douleur dans les bras et les jambes, spasmes musculaires, douleur dans le cou, douleur dans le dos;
- mal de tête;
- sensation de pression ou douleur au niveau des joues et du front (pouvant être des signes d'une inflammation des sinus, appelée sinusite);

- sécheresse de la bouche, altération du goût;
- étourdissements, fatigue, malaise;
- articulations enflées et douloureuses;
- tremblements;
- nervosité, anxiété;
- difficulté à dormir (insomnie);
- nausées, vomissements;
- rhume;
- enrouement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Pneumonie (infection des poumons) : fièvre, frissons, augmentation de la production d'expectorations, changement de couleur du mucus, intensification de la toux ou aggravation des difficultés respiratoires (essoufflement, douleur à la poitrine)		✓	
Taux faible de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire ou spasmes, et sensation générale de malaise		✓	
Douleur à la poitrine			✓
Battements cardiaques rapides ou irréguliers		✓	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, rougeur, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), respiration devenant très sifflante, toux ou difficulté à avaler ou à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou sensation de tête légère (pouvant mener à un collapsus ou à un évanouissement)			✓
RARE			
Pression artérielle basse ou élevée : mal de tête, tintement d'oreilles, sensation de tête légère, étourdissement, évanouissement		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Bronchospasme paradoxal (aggravation des symptômes liés à la respiration) : serrement dans la poitrine associé à une toux, à une respiration sifflante ou à un essoufflement, tout de suite après l'inhalation d'ANORO ELLIPTA			✓
Difficulté à uriner ou infection urinaire : difficulté à uriner et douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou écoulement goutte à goutte de l'urine		✓	
Problèmes oculaires : diminution de la vision, élévation ou aggravation de la pression dans les yeux (signes possibles de glaucome), douleur ou gêne oculaire, vision trouble, présence de halos ou d'arcs-en-ciel autour des objets, rougeur des yeux			✓
INCONNU			
Taux élevé de sucre dans le sang : émission d'urine fréquente, soif et faim		✓	
Palpitations cardiaques : sensation claire des battements du cœur		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- **Gardez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants, car il peut être nocif pour eux.**
- **Conservez votre inhalateur dans un endroit frais et sec, à l'abri d'une source de chaleur directe ou des rayons du soleil.** Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.
- Ne rangez pas ANORO ELLIPTA dans un endroit où la température dépasse 30 °C. Si vous conservez le médicament au réfrigérateur, **laissez l'inhalateur à la température ambiante pendant au moins 1 heure** avant de l'utiliser.
- Laissez-le dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité et ne retirez le film d'aluminium que lorsque vous êtes prêt à utiliser le médicament pour la première fois.
- Une fois le plateau ouvert :
 - Vous pouvez utiliser l'inhalateur pendant une période maximale de 6 semaines, à compter de la date d'ouverture du plateau.
 - Inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté dans l'espace prévu à cet effet sur l'inhalateur.
- Jetez ANORO ELLIPTA de manière sécuritaire quand le compteur de doses affiche « 0 » ou 6 semaines après avoir retiré le film recouvrant le plateau, selon la première éventualité.
ANORO ELLIPTA est périmé 6 semaines après que le film recouvrant le plateau a été retiré.

Pour en savoir plus sur ANORO ELLIPTA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 8 mars 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.