

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rTRELEGY ELLIPTA

furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol en poudre sèche pour inhalation par voie orale

furoate de fluticasone à 100 mcg, uméclidinium à 62,5 mcg (sous forme de bromure)
et vilantérol à 25 mcg (sous forme de trifénatate) par inhalation

et

furoate de fluticasone à 200 mcg, uméclidinium à 62,5 mcg (sous forme de bromure)
et vilantérol à 25 mcg (sous forme de trifénatate) par inhalation

Association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et de bronchodilatateurs en inhalation
(antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA] et bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA])
pour inhalation par voie orale

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

Date de l'autorisation initiale :
2018-04-03

Date de révision :
2023-09-12

Numéro de contrôle de la présentation : 274281

©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

Ne s'applique pas.

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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	23
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament	25
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	39
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	40
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	40
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	41
14.1	Essais cliniques par indication	41
	MPOC	41
	Asthme	46
15	MICROBIOLOGIE.....	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE.....	52
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRELEGY ELLIPTA (furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol) est un médicament qui associe un corticostéroïde en inhalation (CSI), un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg est indiqué chez les patients adultes dont l'état n'est pas traité adéquatement par une association CSI-BALA ou par une association AMLA-BALA :

- pour le traitement d'entretien unique 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/ou l'emphysème (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#));
- pour la réduction de la fréquence des exacerbations de la MPOC chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

TRELEGY ELLIPTA **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Asthme

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg sont indiqués pour le traitement d'entretien unique à long terme de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans et plus qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante avec un traitement d'entretien par une association d'un CSI à dose moyenne ou élevée et d'un BALA (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

TRELEGY ELLIPTA **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRELEGY ELLIPTA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

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

TRELEGY 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, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

TRELEGY 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, Réactions d'hypersensibilité](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

MPOC et asthme

- À l'instar des autres médicaments pour inhalation contenant un bêta₂-agoniste, TRELEGY 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 BALA ou un AMLA, pour éviter tout risque de surdosage.
- Au moment d'amorcer un traitement par TRELEGY ELLIPTA chez un patient qui prenait un bêta₂-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action régulièrement, 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 qui pourraient survenir pendant le traitement par TRELEGY ELLIPTA.
- TRELEGY ELLIPTA ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de la MPOC ou de l'asthme. On doit prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.
- On doit aviser le patient que, pour tirer pleinement parti du traitement, il doit prendre TRELEGY ELLIPTA régulièrement, même s'il ne présente aucun symptôme.

MPOC

- La première étape du traitement de la MPOC chez les patients qui fument doit être les conseils du professionnel de la santé 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 confère un avantage sur le plan de la survie.

Asthme

- Un professionnel de la santé doit réévaluer régulièrement l'état des patients atteints d'asthme afin de s'assurer que la dose de TRELEGY ELLIPTA prescrite est toujours optimale; celle-ci ne doit d'ailleurs être modifiée qu'après consultation médicale.
- Les professionnels de la santé doivent prescrire TRELEGY ELLIPTA seulement aux patients qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante de leur asthme avec un traitement de prévention de longue durée par un corticostéroïde en inhalation à dose moyenne ou élevée et un BALA.
- La dose initiale de TRELEGY ELLIPTA doit être basée sur le traitement contre l'asthme qui était auparavant prescrit au patient, y compris la dose du corticostéroïde en inhalation.
- Si une dose de TRELEGY ELLIPTA qui était auparavant efficace n'assure plus la maîtrise adéquate des symptômes de l'asthme, le patient doit consulter un médecin, car cela signifie que son état sous-jacent s'aggrave.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de TRELEGY ELLIPTA chez les adultes âgés de 18 ans et plus est la suivante :

	MPOC	Asthme
TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg	1 inhalation, 1 fois par jour	1 inhalation, 1 fois par jour
TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg	Non indiqué	1 inhalation, 1 fois par jour

MPOC

La posologie recommandée et maximale de TRELEGY ELLIPTA est de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg n'est pas indiqué pour le traitement de la MPOC.

Asthme

La posologie recommandée de TRELEGY ELLIPTA est de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou de 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

Une dose initiale de TRELEGY ELLIPTA de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg devrait être envisagée chez les patients qui ont besoin d'une dose faible à modérée d'un corticostéroïde en inhalation en association avec un AMLA et un BALA.

Une dose de TRELEGY ELLIPTA de 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg devrait être envisagée chez les patients qui ont besoin d'une dose plus élevée d'un corticostéroïde en inhalation en association avec un AMLA et un BALA.

Chez les patients qui ne répondent pas bien à TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 fois par jour, le passage à TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 fois par jour pourrait procurer une meilleure maîtrise de l'asthme.

La dose maximale recommandée de TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg est 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

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg. L'administration de TRELEGY ELLIPTA aux patients présentant une atteinte hépatique commande la prudence, parce qu'ils risquent davantage d'éprouver des effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes. Il convient donc de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes chez ces patients (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'atteinte rénale (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

TRELEGY ELLIPTA ne doit être administré que par inhalation orale.

TRELEGY ELLIPTA se prend à raison d'une seule dose 1 fois par jour, à la même heure chaque jour. Après l'inhalation, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau (sans avaler l'eau).

Il ne convient pas de prendre TRELEGY ELLIPTA plus d'une fois par période de 24 heures.

4.5 Dose omise

On doit dire aux patients que s'ils omettent de prendre une dose, il leur suffit de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. On doit aviser les patients de ne pas prendre une dose de plus.

5 SURDOSAGE

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

Un surdosage de TRELEGY ELLIPTA pourrait causer des signes, symptômes ou effets indésirables, décrits ci-dessous, associés à l'action pharmacologique de chacun des ingrédients actifs.

En cas de surdosage, il convient de cesser le traitement par TRELEGY ELLIPTA et d'instaurer un traitement symptomatique et/ou de soutien approprié. Le recours prudent à un bêtabloquant cardio-sélectif peut être envisagé, mais tout en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme.

Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque, notamment au moyen d'une électrocardiographie, en situation de surdosage.

Furoate de fluticasone

Le surdosage chronique (utilisation de doses excessives durant de longues périodes) peut entraîner des signes et des symptômes d'hypercorticisme (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Le risque de toxicité aiguë imputable au corticostéroïde contenu dans TRELEGY ELLIPTA consécutivement à une surdose de ce médicament est faible. En raison de la faible biodisponibilité générale du médicament (15,2 %) et de l'absence d'effets généraux aigus liés au médicament au cours des essais cliniques, il est peu probable que le surdosage nécessite d'autres interventions que l'observation.

Les essais au cours desquels les sujets ont reçu des doses uniques ou multiples de furoate de fluticasone allant de 50 à 4 000 mcg ont montré que cet agent est bien toléré. Une diminution de la cortisolémie moyenne a été observée aux doses de 500 mcg ou plus administrées 1 fois par jour pendant 14 jours.

Uméclidinium

Un surdosage d'uméclidinium causerait probablement des signes et des symptômes cadrant avec les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques pris par inhalation (p. ex., sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie). Toutefois, l'administration par inhalation de doses unique quotidiennes atteignant 1 000 mcg d'uméclidinium (soit 16 fois la dose quotidienne

maximale recommandée) pendant 14 jours à des patients atteints de MPOC n'a donné lieu à aucun effet anticholinergique indésirable sur le plan général.

Vilantérol

Théoriquement, les signes et symptômes d'une surdose de vilantérol devraient être les mêmes que ceux qui sont habituellement observés à la suite d'une stimulation excessive des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tachycardie accompagnée d'une fréquence cardiaque pouvant atteindre 200 battements/minute, arythmies, allongement de l'intervalle QTc, nervosité, céphalées, tremblements, convulsions, crampes musculaires, sécheresse buccale, palpitations, nausées, étourdissements, fatigue, malaise, insomnie, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique). Comme c'est le cas avec tous les sympathomimétiques pour inhalation, une surdose de vilantérol peut provoquer un arrêt cardiaque, voire la mort.

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 / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Poudre sèche pour inhalation par voie orale 100 mcg ou 200 mcg de furoate de fluticasone 62,5 mcg d'uméclidinium (sous forme de bromure) 25 mcg de vilantérol (sous forme de trifénatate)	Lactose monohydraté* (qui renferme des protéines du lait) et stéarate de magnésium

* Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

TRELEGY ELLIPTA s'administre au moyen d'un inhalateur composé d'un boîtier en plastique gris pâle, d'un couvercle d'embout buccal beige et d'un compteur de doses. Cet inhalateur dissimule deux bandes d'aluminium comptant 14 ou 30 coques chacune. Chaque coque d'une de ces bandes contient une poudre sèche blanche de furoate de fluticasone micronisé (100 mcg ou 200 mcg) et du lactose monohydraté. Chacune des coques de l'autre bande renferme une poudre sèche blanche composée de bromure d'uméclidinium micronisé (74,2 mcg équivalant à 62,5 mcg d'uméclidinium), de trifénatate de vilantérol micronisé (40 mcg équivalant à 25 mcg de vilantérol), de lactose monohydraté et de stéarate de magnésium. Le lactose monohydraté renferme des protéines du lait. Après que l'inhalateur a été activé, la poudre contenue dans les deux coques se trouve exposée et prête à être dispersée dans le courant d'air créé par le patient lorsqu'il inhale par l'embout buccal.

Des données comparatives d'études *in vitro* sur la libération du médicament et la distribution aérodynamique de la taille des particules de furoate de fluticasone (100 mcg), d'uméclidinium (62,5 mcg) et de vilantérol (25 mcg) libérées ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions pharmaceutiques et que chaque médicament était libéré de façon comparable après avoir été administré à l'aide d'un seul inhalateur ELLIPTA ou d'inhalateurs distincts.

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg : Chaque inhalation libère 100 mcg de furoate de fluticasone, 62,5 mcg d'uméclidinium (sous forme de bromure) et 25 mcg de vilantérol (sous forme de trifénatate), ce qui correspond à une dose mesurée à la sortie de l'embout buccal de 92 mcg de furoate de fluticasone, de 55 mcg d'uméclidinium (sous forme de bromure) et de 22 mcg de vilantérol (sous forme de trifénatate), dans des conditions standardisées *in vitro* à un débit de 60 L/min durant 4 secondes.

TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg : Chaque inhalation libère 200 mcg de furoate de fluticasone, 62,5 mcg d'uméclidinium (sous forme de bromure) et 25 mcg de vilantérol (sous forme de trifénatate), ce qui correspond à une dose mesurée à la sortie de l'embout buccal de 184 mcg de furoate de fluticasone, de 55 mcg d'uméclidinium (sous forme de bromure) et de 22 mcg de vilantérol (sous forme de trifénatate), dans des conditions standardisées *in vitro* à un débit de 60 L/min durant 4 secondes.

Chez des sujets adultes atteints d'asthme sévère, le débit inspiratoire de pointe chez les utilisateurs de l'inhalateur ELLIPTA était de 96,6 L/min en moyenne (plage : de 72,4 à 124,6 L/min).

Chez des sujets adultes atteints de MPOC très sévère (rapport VEMS/CVF [volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale forcée] < 70 % et VEMS < 30 % de la valeur théorique), le débit inspiratoire de pointe chez les utilisateurs de l'inhalateur ELLIPTA était de 65,8 L/min en moyenne (plage : de 43,5 à 94,1 L/min). La quantité réelle de médicament qui parvient aux poumons dépend de facteurs propres au patient, comme son profil inspiratoire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Événements graves liés à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès : L'emploi de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) chez des patients atteints d'asthme est associé à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir Essai SMART [*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*]). Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent également à penser que les BALA employés en monothérapie accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de la classe des BALA, utilisés en monothérapie. Lorsque les BALA sont employés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI, les données d'essais cliniques d'envergure ne révèlent pas de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI employé seul (voir Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action).

Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Quatre (4) importants essais cliniques sur l'innocuité d'une durée de 26 semaines ont été menés à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par agent actif, afin d'évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lorsque les BALA étaient utilisés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI et lorsque les CSI étaient employés seuls chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais ont réuni des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus : 1 essai a comparé l'association budésonide-formotérol avec le budésonide, 1 essai a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de fluticasone, et 1 essai a comparé l'association furoate de mométasone-formotérol avec le furoate de mométasone. Quant au quatrième essai, qui regroupait des enfants âgés de 4 à 11 ans, il a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de

fluticasone. Aucune étude sur l'innocuité n'a été menée avec TRELEGY ELLIPTA. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité pour ces 4 essais était les événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les 3 essais menés chez des adultes et des adolescents ont été conçus pour exclure une hausse (de 2,0 fois) du risque relatif avec l'association CSI-BALA comparativement avec le CSI. Chaque essai pris séparément a atteint son objectif préétabli et a démontré la non-infériorité de l'association CSI-BALA par rapport au CSI employé seul. Une méta-analyse des 3 essais menés chez des adultes et des adolescents n'a pas révélé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association à dose fixe CSI-BALA comparativement avec le CSI employé seul. Ces essais n'étaient pas conçus pour écarter tous risques confondus d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI-BALA comparativement au CSI.

Tableau 2 Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme âgés de 12 ans ou plus

	Association CSI-BALA (n = 17 537) ^a	CSI (n = 17 552) ^a	Association CSI-BALA vs CSI Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b
Événement grave lié à l'asthme ^c	116	105	1,10 (de 0,85 à 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde en inhalation; BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action.

^a Sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui avaient pris au moins 1 dose du médicament à l'étude. Traitement prévu utilisé pour les besoins de l'analyse.

^b Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement avec les risques instantanés initiaux stratifiés pour chacun des 3 essais.

^c Nombre de sujets ayant manifesté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date à laquelle le médicament à l'étude a été pris, selon l'éventualité la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir eu un événement ou plus, mais seul le premier événement a été retenu pour les besoins de l'analyse. Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Essai SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

Les données d'une étude d'une durée de 28 semaines contrôlée par placebo et menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, ont révélé que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les sujets qui avaient utilisé le salmétérol (13/13 176 chez les sujets traités par le salmétérol comparativement à 3/13 179 chez ceux traités par le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : de 1,25 à 15,34]). L'emploi de CSI en traitement de fond n'était pas requis dans le cadre de l'essai SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de classe des BALA utilisés en monothérapie.

Ne pas utiliser comme traitement de secours : TRELEGY ELLIPTA ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus de MPOC ou d'asthme (c.-à-d., comme médicament de secours pour traiter les épisodes aigus de bronchospasme). On doit prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à

action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

Au moment d'amorcer un traitement par TRELEGY ELLIPTA chez un patient qui prenait un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action régulièrement, on doit lui expliquer que, dorénavant, il devra cesser l'emploi régulier de ce médicament et l'utiliser uniquement pour soulager les symptômes aigus qui pourraient survenir pendant le traitement par TRELEGY ELLIPTA.

Aggravation de la maladie et épisodes aigus : On ne doit pas amorcer un traitement par TRELEGY ELLIPTA chez les patients dont la MPOC ou l'asthme s'aggrave rapidement, situation pouvant mettre la vie en danger. L'utilisation de TRELEGY ELLIPTA dans de telles conditions n'a pas été étudiée et n'est pas jugée appropriée.

La MPOC et l'asthme peuvent s'aggraver rapidement en quelques heures ou le faire plus lentement, sur une période de plusieurs jours ou davantage. Si TRELEGY ELLIPTA ne permet plus de maîtriser les symptômes de la bronchoconstriction, si le bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action que prend le patient perd de son efficacité, ou encore si le patient doit recourir à son bronchodilatateur 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.

Les patients peuvent connaître des effets indésirables liés à l'asthme ou des exacerbations de leurs symptômes durant le traitement par TRELEGY ELLIPTA. On doit leur recommander de continuer de prendre leur médicament et de consulter un médecin si leurs symptômes ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par TRELEGY ELLIPTA.

Les patients ne doivent pas mettre fin à leur traitement par TRELEGY ELLIPTA sans la supervision d'un médecin, car leurs symptômes pourraient se manifester de nouveau lorsqu'ils auront cessé de prendre ce médicament.

Emploi excessif et emploi avec d'autres produits renfermant un BALA ou un AMLA : TRELEGY 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, TRELEGY ELLIPTA ne doit en aucun cas être administré de façon concomitante avec d'autres médicaments renfermant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, indacatérol, olodatérol) ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (p. ex., tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, uméclidinium). 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.

Effets anticholinergiques : En raison de ses effets antimuscariniques, TRELEGY ELLIPTA doit être utilisé avec prudence en présence de glaucome à angle fermé (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#)) ou de rétention urinaire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)) étant donné qu'une aggravation de ces états peut survenir.

Cardiovasculaire

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 TRELEGY 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, par exemple en aplatissant l'onde T, en allongeant l'intervalle QTc et en provoquant un sous-décalage du segment ST. C'est pourquoi TRELEGY ELLIPTA, comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire instable ou potentiellement mortelle, surtout s'il s'agit d'insuffisance coronarienne, d'arythmie (incluant la tachyarythmie) ou d'hypertension.

Électrocardiographie : Comme avec d'autres bêta₂-agonistes, la prudence s'impose lorsque TRELEGY 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 les sections [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Hémodynamie : 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 (voir les sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Le cas échéant, il peut devenir nécessaire d'abandonner le traitement par TRELEGY ELLIPTA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour étudier les effets de TRELEGY 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.

Oreille/nez/gorge

Durant les essais cliniques, les chercheurs ont constaté l'apparition d'infections à *Candida albicans* dans la bouche et le pharynx de sujets ayant pris TRELEGY ELLIPTA, un effet associé à la prise de corticostéroïdes en inhalation. On doit donc recommander aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler) après avoir inhalé TRELEGY ELLIPTA afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Lorsqu'elles se produisent, ces infections doivent être traitées au moyen d'un antifongique topique ou à action générale (c.-à-d. administré par voie orale) approprié, tout en poursuivant le traitement par TRELEGY ELLIPTA. Cela dit, le traitement d'infections sévères commande parfois l'interruption du traitement par TRELEGY ELLIPTA (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Endocrinien/métabolisme

Des effets généraux associés aux corticostéroïdes en inhalation peuvent se produire, surtout lorsque ces médicaments sont prescrits à fortes doses et pour longtemps. Cela dit, les corticostéroïdes risquent beaucoup moins de provoquer de tels effets lorsqu'ils sont administrés par inhalation plutôt que par voie orale. Parmi les effets généraux possibles, notons le syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), un retard de croissance chez les enfants et les adolescents (lors du traitement de l'asthme), une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), la formation de cataracte, le glaucome et la chorioretinopathie séreuse centrale.

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne : Une fois inhalé, le furoate de fluticasone passe dans la circulation et peut exercer des effets généraux (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'utilisation de doses supérieures à celles qui sont recommandées ou l'administration de ce médicament avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pourrait se solder par un dysfonctionnement de l'axe HHS (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il est possible que les effets généraux des corticostéroïdes, tels qu'un hypercorticisme et une inhibition de la fonction surrénalienne (y compris une crise d'insuffisance surrénalienne) se manifestent chez un petit nombre de patients qui y sont particulièrement sensibles. Compte tenu du risque d'absorption générale des corticostéroïdes pour inhalation, il convient de surveiller étroitement les patients traités à l'aide de TRELEGY ELLIPTA afin de déceler le moindre signe que le corticostéroïde exerce chez eux un effet général. On doit accorder une attention particulière aux patients qui viennent tout juste de subir une intervention chirurgicale ou vivant une période de stress afin de détecter les signes d'une réponse surrénalienne insuffisante. Le cas échéant, on doit envisager le traitement approprié.

Remplacement de la corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation : Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation, moins active sur le plan général, impose la prudence, car des patients asthmatiques sont décédés des suites d'une insuffisance surrénalienne pendant ou après le passage d'un traitement à un autre. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe HHS ne se rétablisse.

Les patients qui ont antérieurement suivi un traitement d'entretien à l'aide de 20 mg de prednisone ou plus (ou l'équivalent) pourraient être les plus vulnérables, surtout s'ils ont pratiquement cessé de prendre leur corticostéroïde à action générale. Durant cette période où la fonction de l'axe HHS est inhibée, il est possible que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne s'ils subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale, ou s'ils contractent une infection (notamment une gastro-entérite) ou une autre affection provoquant une perte importante d'électrolytes. Même si TRELEGY ELLIPTA peut maîtriser les symptômes de MPOC ou d'asthme durant de telles périodes, il fournit une quantité de corticostéroïdes à action générale inférieure aux valeurs physiologiques normales et n'exerce PAS l'activité minéralocorticoïde nécessaire pour composer avec ces situations d'urgence lorsqu'il est administré aux doses recommandées.

Il convient de dire aux patients qui ont été sevrés de leur corticostéroïde à action générale de recommencer à prendre leurs corticostéroïdes pour administration orale sans attendre lors de périodes de stress, d'une crise d'asthme sévère ou d'une exacerbation sévère de la MPOC, et de communiquer avec leur médecin pour obtenir d'autres instructions. Il convient également de recommander à ces patients de porter sur eux une carte d'avertissement indiquant qu'ils pourraient avoir besoin d'une corticothérapie générale d'appoint durant des périodes de stress, lors d'une crise d'asthme sévère ou pendant une exacerbation sévère de leur MPOC.

Les patients qui ont besoin d'une corticothérapie par voie orale doivent être sevrés lentement de leur corticothérapie à action générale après avoir amorcé leur traitement par TRELEGY ELLIPTA. La fonction respiratoire (VEMS moyen), l'utilisation de bêta-agonistes et les symptômes de MPOC ou d'asthme doivent être surveillés de près durant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale. De plus, il convient d'examiner les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'une insuffisance surrénalienne tels que la fatigue, la lassitude, la faiblesse, les nausées et les vomissements et une hypotension.

Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par TRELEGY ELLIPTA peut mettre au jour une affection d'origine allergique qui avait été masquée par la corticothérapie à action générale (p. ex., rhinite, conjonctivite, eczéma, arthrite ou maladie associée à une éosinophilie).

Pendant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale, certains patients pourraient manifester des symptômes associés au retrait d'une corticothérapie à action générale (p. ex., douleur musculaire et/ou articulaire, lassitude, dépression), malgré la stabilisation, voire l'amélioration de leur fonction respiratoire.

Réduction de la densité minérale osseuse : On a observé des réductions de la densité minérale osseuse (DMO) lors de l'utilisation prolongée de produits renfermant des corticostéroïdes administrés par inhalation. Il convient de surveiller les patients qui présentent des facteurs de risque importants de diminution de la densité minérale osseuse, tels qu'une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise alimentation et l'emploi prolongé de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (p. ex., des anticonvulsivants et des corticostéroïdes pris par voie orale), et de leur prodiguer les soins conformes aux normes établies. Comme les patients atteints de MPOC présentent souvent plusieurs de ces facteurs de risque, il est recommandé d'évaluer leur DMO avant d'entreprendre un traitement par TRELEGY ELLIPTA et périodiquement par la suite. Advenant que la DMO diminue de façon marquée et que l'utilisation de TRELEGY ELLIPTA demeure indispensable au traitement de la MPOC, on envisagera sérieusement d'avoir recours à un médicament permettant de traiter ou de prévenir l'ostéoporose.

Effet sur la croissance : Les corticostéroïdes en inhalation peuvent réduire la vitesse de croissance lorsqu'ils sont administrés à des enfants et à des adolescents (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

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 sérique est généralement passagère et ne commande pas l'administration d'un supplément. L'emploi de TRELEGY 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque.

Les bêta-agonistes peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients.

Affections concomitantes : TRELEGY ELLIPTA, comme tous les 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 à action rapide et à courte durée d'action, aggravait le diabète et l'acidocétose préexistants lorsqu'il était administré par voie intraveineuse.

Hématologique

Affections associées à une éosinophilie : Il peut arriver, quoique rarement, que les patients prenant des corticostéroïdes en inhalation soient atteints d'une affection générale associée à une éosinophilie, certains d'entre eux montrant des signes cliniques d'une vascularite cadrant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite, autrefois connue sous le nom de syndrome de Churg et Strauss, une maladie qui est souvent traitée au moyen d'une corticothérapie à action générale. Ces manifestations sont habituellement, mais pas toujours, associées à une réduction et/ou à l'abandon d'une corticothérapie administrée par voie orale consécutivement à l'amorce d'une corticothérapie en

inhalation. Les médecins doivent rester à l'affût d'une éosinophilie, d'une éruption cutanée liée à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et/ou d'une neuropathie chez leurs patients. Aucun lien causal n'a été établi entre l'utilisation d'une corticothérapie en inhalation et ces maladies sous-jacentes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : TRELEGY ELLIPTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)). Des renseignements sur chaque ingrédient actif sont fournis ci-dessous.

Furoate de fluticasone et vilantérol

L'exposition générale au furoate de fluticasone peut aller jusqu'à tripler chez les sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère de dysfonctionnement hépatique. Il convient de surveiller les patients à la recherche d'effets généraux associés aux corticostéroïdes. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, on doit administrer la dose de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

L'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet sur l'exposition générale au vilantérol.

Uméclidinium

Aucune augmentation pertinente de l'exposition générale à l'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été constatée chez les sujets atteints de dysfonctionnement 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. L'uméclidinium n'a pas été évalué chez des sujets présentant une atteinte hépatique sévère.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité telles qu'anaphylaxie, œdème de Quincke, éruption cutanée et urticaire peuvent survenir après l'administration de TRELEGY ELLIPTA. Si des signes évoquant 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), il convient de cesser l'emploi de TRELEGY ELLIPTA. Le patient NE doit PAS être soumis à une nouvelle tentative de traitement par TRELEGY ELLIPTA si ce dernier est à l'origine de la réaction d'hypersensibilité (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Immunitaire

Les patients qui reçoivent des agents immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves, voire mortelles, chez les patients sensibles qui prennent des corticostéroïdes. Les patients qui n'ont pas déjà eu ces maladies ou qui n'ont pas été convenablement vaccinés doivent éviter d'y être exposés. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire pourrait être indiquée. Si la varicelle se manifeste, on peut envisager un traitement antiviral.

Il est important que les patients atteints de MPOC qui présentent une infection thoracique, même bénigne, soient traités immédiatement parce qu'ils pourraient être plus sujets aux infections pulmonaires nocives que les personnes en bonne santé. On doit donc conseiller aux patients de communiquer avec leur médecin le plus tôt possible s'ils soupçonnent une infection.

Les médecins doivent recommander aux patients de se faire vacciner contre la grippe chaque année.

À l'instar de tous les médicaments à base de corticostéroïdes, TRELEGY ELLIPTA doit être administré avec prudence et seulement si nécessaire aux patients atteints d'une tuberculose évolutive ou quiescente des voies respiratoires, d'infections chroniques ou non traitées, telles les infections générales de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore d'herpès oculaire.

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 d'autres bêta-agonistes ont exercé des effets hyperglycémiques, il convient de vérifier plus fréquemment la glycémie des patients diabétiques.

On doit aussi envisager de surveiller les effets sur les os et sur les yeux (cataracte, glaucome et chorioretinopathie séreuse centrale) chez les patients exposés à un risque qui suivent un traitement d'entretien par TRELEGY ELLIPTA.

On doit surveiller la survenue des effets propres aux corticostéroïdes chez les patients présentant une atteinte hépatique, puisque l'exposition générale au furoate de fluticasone pourrait être plus marquée chez ces patients.

Ophtalmologique

Des cas de glaucome et de hausse de la pression intraoculaire ont été signalés chez des patients après l'administration prolongée de corticostéroïdes en inhalation ou avec l'utilisation d'anticholinergiques en inhalation. Des cataractes ont aussi été signalées chez des patients après l'administration prolongée de corticostéroïdes en inhalation.

L'administration à long terme de corticostéroïdes en inhalation pourrait entraîner une chorioretinopathie séreuse centrale.

TRELEGY 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 professionnel de la santé immédiatement si l'un ou l'autre de ces signes et symptômes se manifeste.

Il convient donc de surveiller de près les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents de pression intraoculaire accrue, de glaucome à angle fermé ou ouvert, de cataractes ou de chorioretinopathie séreuse centrale.

Rénal

TRELEGY 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 professionnel de la santé immédiatement si l'un ou l'autre de ces signes et symptômes se manifeste.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal : Comme c'est le cas avec toute autre inhalothérapie, un bronchospasme paradoxal s'accompagnant d'une aggravation instantanée de la respiration sifflante peut survenir après l'administration du médicament et mettre la vie en danger. Il doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action administré par inhalation, tel que le salbutamol. Il convient de cesser l'administration de TRELEGY ELLIPTA sur-le-champ, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement.

Pneumonie :

MPOC : Des pneumonies (y compris des pneumonies menant à l'hospitalisation) ont été observées chez des patients atteints de MPOC traités par TRELEGY ELLIPTA, ce qui cadre avec l'effet de classe connu des corticostéroïdes en inhalation. Dans certains cas, des pneumonies mortelles ont été signalées avec l'utilisation de médicaments contenant du furoate de fluticasone (un CSI), y compris TRELEGY ELLIPTA (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les médecins doivent donc rester à l'affût de la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de MPOC, étant donné que cette infection et les exacerbations de la MPOC présentent souvent un tableau clinique similaire. Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints de MPOC traités par des médicaments contenant un CSI sont l'usage du tabac, des antécédents personnels de pneumonie, un faible indice de masse corporelle et une MPOC sévère. On doit tenir compte de ces facteurs au moment de prescrire TRELEGY ELLIPTA et réévaluer le traitement advenant une pneumonie.

On ne dispose pas de données cliniques concluantes sur les différences entre les corticostéroïdes en inhalation d'une même classe au chapitre de l'importance du risque de pneumonie.

Asthme : L'augmentation de la fréquence de la pneumonie ne peut être exclue chez les patients asthmatiques recevant une dose plus élevée de TRELEGY ELLIPTA, si l'on se fonde sur l'expérience clinique avec le furoate de fluticasone/vilantérol, où on a observé une tendance vers un risque de pneumonie plus important avec le furoate de fluticasone/vilantérol à 200 mcg/25 mcg qu'avec le furoate de fluticasone/vilantérol à 100 mcg/25 mcg et le placebo.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de TRELEGY ELLIPTA ni de chacun de ses ingrédients actifs (furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol) chez la femme enceinte. Les corticostéroïdes et les bêta2-agonistes se sont révélés tératogènes chez des animaux de laboratoire ayant reçu des doses relativement faibles de ces médicaments par voie générale. Comme les résultats des études réalisées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir l'effet des médicaments chez les humains, TRELEGY ELLIPTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement pour la mère justifient les risques possibles auxquels le fœtus est exposé. On doit recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles deviennent enceintes durant le traitement par TRELEGY ELLIPTA.

Utilisation pendant le travail et l'accouchement : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur les effets de TRELEGY ELLIPTA ou de chacun de ses ingrédients actifs (furoate de fluticasone,

uméclidinium et vilantérol) chez la parturiente. Comme les bêta-agonistes peuvent perturber la contractilité utérine, TRELEGY ELLIPTA ne doit être utilisé durant le travail que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol sont excrétés dans le lait maternel humain. On sait cependant que d'autres corticostéroïdes et 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 de TRELEGY 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) : TRELEGY ELLIPTA n'est pas indiqué chez les enfants et ne devrait donc pas être employé chez les patients de moins de 18 ans (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : À la lumière des données dont nous disposons, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, mais la possibilité que certaines personnes plus âgées présentent une sensibilité accrue au traitement ne peut être écartée (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de TRELEGY ELLIPTA a généralement concordé avec les effets de classe pharmacologique connus des CSI, des AMLA et/ou des BALA. Lors des essais cliniques menés chez des sujets adultes atteints de MPOC ou d'asthme, l'effet indésirable le plus fréquent a été une rhinopharyngite (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)).

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.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez des sujets atteints de MPOC

Le profil d'innocuité de TRELEGY ELLIPTA (association CSI-AMLA-BALA) chez des patients atteints de MPOC est basé sur les données recueillies dans le cadre de deux études cliniques de phase III (CTT116853 et CTT116855).

L'étude CTT116853 a été menée auprès de 911 patients atteints de MPOC qui ont été traités par TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 fois par jour pendant au plus 24 semaines, dont

210 patients ayant reçu TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 fois par jour pendant au plus 52 semaines ou un agent de comparaison actif (CSI-BALA) administré 2 fois par jour dans le cadre d'une étude clinique de phase III (voir le [Tableau 3](#)).

L'étude CTT116855 a été menée auprès de 4 151 patients atteints de MPOC qui ont été traités par TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou par l'un des deux agents de comparaison actifs (CSI-BALA ou AMLA-BALA) 1 fois par jour pendant au plus 52 semaines dans le cadre d'une étude clinique de phase III (voir le [Tableau 4](#)).

Les effets indésirables observés au cours de ces essais cliniques sont répertoriés par appareil, système ou organe touché selon le système de classification MedDRA.

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % avec TRELEGY ELLIPTA après 24 semaines et 52 semaines de traitement au cours de l'étude CTT116855

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg N = 911 n (%) 24 semaines	Association CSI-BALA N = 899 n (%) 24 semaines	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg N = 210 n (%) 52 semaines	Association CSI-BALA N = 220 n (%) 52 semaines
	Infections et infestations			
Rhinopharyngite	64 (7)	43 (5)	23 (11)	22 (10)
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (2)	19 (2)	6 (3)	10 (5)
Pneumonie	19 (2)	7 (< 1)	4 (2)	4 (2)
Pharyngite	15 (2)	9 (1)	5 (2)	1 (< 1)
Rhinite	10 (1)	11 (1)	3 (1)	5 (2)
Grippe	10 (1)	8 (< 1)	2 (< 1)	0
Infection virale des voies respiratoires	2 (< 1)	4 (< 1)	3 (1)	3 (1)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	44 (5)	53 (6)	17 (8)	22 (10)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	19 (2)	18 (2)	4 (2)	5 (2)
Arthralgie	17 (2)	13 (1)	5 (2)	6 (3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	10 (1)	10 (1)	3 (1)	3 (1)
Douleur oropharyngée	9 (< 1)	10 (1)	6 (3)	1 (< 1)

Tableau 4 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % avec TRELEGY ELLIPTA après un traitement d'au plus 52 semaines au cours de l'étude CTT116855

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg N = 4 151 n (%)	Association CSI-BALA N = 4 134 n (%)	Association AMLA-BALA N = 2 070 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	65 (2)	63 (2)	16 (< 1)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	299 (7)	283 (7)	117 (6)
Pneumonie	298 (7)	264 (6)	93 (4)
Candidose buccale	161 (4)	146 (4)	41 (2)
Bronchite	152 (4)	130 (3)	73 (4)
Grippe	117 (3)	102 (2)	50 (2)
Sinusite	104 (3)	98 (2)	45 (2)
Infection des voies urinaires	92 (2)	86 (2)	35 (2)
Pharyngite	82 (2)	81 (2)	48 (2)
Rhinite	89 (2)	69 (2)	33 (2)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	148 (4)	140 (3)	83 (4)
Arthralgie	122 (3)	86 (2)	46 (2)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	233 (6)	198 (5)	103 (5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	145 (3)	117 (3)	58 (3)
Douleur oropharyngée pain	99 (2)	71 (2)	39 (2)

Pneumonie

Dans le cadre de l'étude CTT116853, 1 810 patients atteints de MPOC qui présentaient au moment de la sélection un VEMS moyen mesuré après l'administration d'un bronchodilatateur équivalant à 45 % de la valeur théorique (écart-type [É.-T.] de 13 %) et des antécédents d'exacerbations ont été traités par TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou un agent de comparaison actif (CSI-BALA). La fréquence des cas de pneumonie signalés jusqu'à la 24^e semaine a été plus élevée dans le groupe TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (2 %) que dans le groupe recevant l'association CSI-BALA (< 1 %). Une pneumonie commandant l'hospitalisation est survenue chez 1 % des patients du groupe TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et chez moins de 1 % des patients du groupe CSI-BALA qui ont été traités pendant au plus 24 semaines. Une pneumonie s'est révélée mortelle chez un patient qui recevait TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant une période atteignant 52 semaines, la fréquence des cas de pneumonie signalés dans les groupes TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et CSI-BALA a été égale, soit de 2 %.

Dans le cadre de l'étude CTT116855, 10 355 patients atteints de MPOC qui présentaient au moment de la sélection un VEMS moyen mesuré après l'administration d'un bronchodilatateur équivalant à 46 % de la valeur théorique (É.-T. de 15 %) et des antécédents d'au moins une exacerbation modérée ou sévère dans

les 12 mois précédents ont été traités par TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou par un des deux agents de comparaison actifs (CSI-BALA ou AMLA-BALA) pendant au plus 52 semaines. La fréquence de la pneumonie (effet indésirable d'intérêt particulier) a été de 8 % dans le groupe recevant TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, de 7 % dans le groupe recevant l'association CSI-BALA et de 5 % dans le groupe recevant l'association AMLA-BALA. Une pneumonie mortelle est survenue chez 12 des 4 151 patients (3,5 cas par 1 000 années-patients) recevant TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, chez 5 des 4 134 patients (1,7 cas par 1 000 années-patients) recevant l'association CSI-BALA et chez 5 des 2 070 patients (2,9 cas par 1 000 années-patients) recevant l'association AMLA-BALA.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez des sujets atteints d'asthme

Le profil d'innocuité de TRELEGY ELLIPTA (association CSI-AMLA-BALA) chez des sujets adultes atteints d'asthme est basé sur les données recueillies dans le cadre d'une étude clinique de phase III (205715) portant sur un traitement d'une durée variable de 24 à 52 semaines.

L'étude 205715 regroupait 814 patients adultes atteints d'asthme traités par TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 fois par jour pendant au plus 52 semaines, ou par un agent de comparaison actif (furoate de fluticasone/vilantérol) administré 1 fois par jour (voir le [Tableau 5](#)). Les effets indésirables observés dans les groupes traités par TRELEGY ELLIPTA étaient comparables à ceux rapportés dans les groupes furoate de fluticasone/vilantérol.

Les effets indésirables observés durant l'étude 205715 sont répertoriés par appareil, système ou organe touché selon le système de classification MedDRA.

Tableau 5 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % avec TRELEGY ELLIPTA après un traitement d'au plus 52 semaines au cours de l'étude 205715

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg N = 408 n (%)	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg N = 406 n (%)	FF/VI à 200 mcg/25 mcg N = 406 n (%)	FF/VI à 100 mcg/25 mcg N = 407 n (%)
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	51 (13)	60 (15)	53 (13)	63 (15)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (5)	15 (4)	13 (3)	21 (5)
Bronchite	22 (5)	15 (4)	19 (5)	14 (3)
Infection virale des voies respiratoires	9 (2)	10 (2)	7 (2)	11 (3)
Sinusite	12 (3)	6 (1)	9 (2)	9 (2)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	9 (2)	6 (1)	11 (3)	6 (1)
Pharyngite	9 (2)	9 (2)	14 (3)	8 (2)
Infection des voies urinaires	7 (2)	3 (< 1)	1 (< 1)	5 (1)
Rhinite	6 (1)	10 (2)	8 (2)	11 (3)
Grippe	6 (1)	15 (4)	9 (2)	13 (3)
Pneumonie	4 (< 1)	5 (1)	7 (2)	7 (2)
Infection des voies respiratoires	4 (< 1)	6 (1)	3 (< 1)	6 (1)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	19 (5)	36 (9)	23 (6)	30 (7)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	9 (2)	13 (3)	6 (1)	16 (4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleur oropharyngée	6 (1)	6 (1)	4 (< 1)	4 (< 1)
Toux	6 (1)	3 (< 1)	6 (1)	5 (1)
Dysphonie	6 (1)	6 (1)	8 (2)	5 (1)

FF/VI = furoate de fluticasone/vilantérol

Pneumonie

La fréquence de la pneumonie ayant nécessité une hospitalisation était comparable dans les groupes TRELEGY ELLIPTA et furoate de fluticasone/vilantérol (< 1 % dans tous les groupes). Aucun cas de pneumonie mortel n'a été signalé.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

MPOC

En plus des effets indésirables présentés dans le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#), les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux de moins de 1 % chez les sujets atteints de MPOC recevant TRELEGY ELLIPTA :

Affections cardiaques : tachyarythmies supraventriculaires, tachycardie, fibrillation auriculaire

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale

Infections et infestations : candidose oropharyngée

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : fractures

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie

Asthme

En plus des effets indésirables présentés dans le [Tableau 5](#), les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux de moins de 1 % chez les sujets atteints d'asthme recevant TRELEGY ELLIPTA :

Affections cardiaques : tachyarythmies supraventriculaires, tachycardie, fibrillation auriculaire

Troubles gastro-intestinaux : constipation, sécheresse buccale

Infections et infestations : candidose de la bouche et de la gorge

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, fractures

Troubles du système nerveux : dysgueusie

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables pertinents énumérés ci-dessous ont été recensés après l'homologation de TRELEGY ELLIPTA. Comme ces réactions ont été déclarées sur une base volontaire chez une population de patients dont on ignore la taille, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation de cause à effet entre ces réactions et l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité y compris anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire et éruption cutanée

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles oculaires : vision trouble, glaucome, douleur oculaire, pression intraoculaire accrue

Affections cardiaques : palpitations

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire, dysurie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc

À l'instar des autres bêta₂-agonistes, TRELEGY 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](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Agents sympathomimétiques

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

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 hypokaliémisants 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 des bêta₂-agonistes, tels que le vilantérol. C'est pourquoi TRELEGY 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 furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous deux des substrats de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

On s'attend à ce que l'administration concomitante de furoate de fluticasone et d'inhibiteurs du CYP3A4 entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables généraux (voir le [Tableau 6](#)). On doit éviter d'administrer ces médicaments en concomitance, à moins que le bienfait potentiel ne l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes, auquel cas les patients doivent être l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes de tels effets indésirables.

L'administration concomitante de doses répétées de kétoconazole (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P) et de l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg a fait grimper l'ASC₍₀₋₂₄₎ et la C_{max} moyennes du furoate de fluticasone de 36 % et de 33 %, respectivement, et l'ASC_(0-t) et la C_{max} moyennes du vilantérol de 65 % et de 22 %, respectivement. L'augmentation de l'exposition au furoate de fluticasone s'est accompagnée d'une réduction de 27 % de la moyenne pondérée de la cortisolémie (mesurée sur 24 heures). L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a été liée à aucune intensification des effets généraux associés aux bêta-agonistes sur la fréquence cardiaque et la kaliémie, mais elle a été associée à un léger allongement de l'intervalle QTcF. Après administration par inhalation d'une dose de vilantérol à 25 mcg avec du kétoconazole à 400 mg, les chercheurs ont noté que l'exposition générale au vilantérol avait été multipliée par 1,9, ce dont témoignait l'ASC_(0-t), mais ils n'ont vu aucun changement pour la C_{max}. De plus, l'augmentation de l'ASC ne s'est traduite par aucun effet sur la fréquence cardiaque, la kaliémie et l'intervalle QTcF. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de

TRELEGY ELLIPTA et de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

L'uméclidinium est un substrat de l'isoenzyme CYP2D6; cela dit, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'uméclidinium 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](#)).

Le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol sont 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'uméclidinium et du vilantérol administrés ensemble et de l'uméclidinium administré seul ont été évalués chez des volontaires en bonne santé. L'ASC de l'uméclidinium 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'uméclidinium 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. Les éventuelles interactions médicamenteuses entre un inhibiteur de la glycoprotéine P et le furoate de fluticasone employé seul ou en association avec le vilantérol n'ont fait l'objet d'aucune étude.

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 6 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Type de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4	EC	Inhibition possible du métabolisme du furoate de fluticasone et du vilantérol, et accroissement de l'exposition générale à ces substances	La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer TRELEGY ELLIPTA en concomitance avec le kétoconazole et d'autres puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (p. ex., itraconazole, voriconazole, ritonavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir et clarithromycine, atazanavir, produits contenant du cobicistat).
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	EC	Modification possible de l'exposition générale à l'uméclidinium et au vilantérol, ce qui entraîne des effets pharmacodynamiques	L'ASC de l'uméclidinium a été multipliée par un facteur d'environ 1,4, tandis que l'ASC du vilantérol est demeurée inchangée. Le vérapamil n'a pas eu d'incidence sur la C_{max} de l'uméclidinium ou du vilantérol. Aucun ajustement de la dose n'est requis. Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer les éventuelles interactions médicamenteuses entre un inhibiteur de la glycoprotéine P

Type de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			en particulier et le furoate de fluticasone (utilisé seul ou en association avec le vilantérol).
Agents sympathomimétiques	T	Interactions pharmacodynamiques possibles (effets pharmacologiques additifs et effets indésirables supplémentaires)	La prudence s'impose lorsqu'on administre TRELEGY ELLIPTA en concomitance avec des agents sympathomimétiques, peu importe la voie d'administration utilisée.
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	T	Potentialisation possible des 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	Bêtabloquants : non seulement 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 ou d'asthme	Si un traitement concomitant est requis, le recours à des bêtabloquants cardio-sélectifs est envisageable, mais leur emploi commande la prudence.
Diurétiques n'épargnant pas le potassium (p. ex., diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques)	T	Possibles aggravations marquées des variations du tracé à l'ECG et/ou de l'hypokaliémie par les bêta-agonistes, surtout si ces derniers sont utilisés à une dose supérieure à celle recommandée	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	Interaction additive possible avec les anticholinergiques administrés en concomitance	L'administration concomitante avec d'autres médicaments qui renferment un anticholinergique est à proscrire.

Type de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6	T	Modification possible de l'exposition générale à l'uméclidinium, ce qui entraîne des effets pharmacodynamiques	La pharmacocinétique de l'uméclidinium n'a pas été grandement modifiée chez une population de métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2D6. Aucun ajustement de la dose n'est requis.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique possible (risque accru d'hypokaliémie)	La prudence s'impose lorsque des bêta-agonistes sont utilisés en concomitance.
Acide acétylsalicylique	T		La prudence s'impose lorsque des corticostéroïdes sont utilisés en concomitance dans les cas d'hypoprothrombinémie.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été évaluées. Aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été réalisée étant donné qu'aucun effet d'importance clinique de ce genre n'est à prévoir.

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 tests de laboratoire n'ont pas été évalués.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TRELEGY ELLIPTA contient du furoate de fluticasone, de l'uméclidinium et du vilantérol. Les modes d'action décrits ci-dessous pour chaque ingrédient actif s'appliquent à TRELEGY ELLIPTA. Ces médicaments appartiennent à trois classes d'agents distinctes et, de ce fait, exercent des effets différents sur les indices cliniques et physiologiques.

Furoate de fluticasone : Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une forte activité anti-inflammatoire locale. Le mécanisme exact grâce auquel le furoate de fluticasone atténue les symptômes de la MPOC et de l'asthme n'est pas connu. L'inflammation est un élément important de la pathogenèse de la MPOC et de l'asthme. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes agissent de nombreuses manières sur une multitude de cellules (p. ex., mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) intervenant dans le processus inflammatoire. Des modèles *in vitro* et *in vivo* ont permis de démontrer que le furoate de fluticasone exerce les effets particuliers suivants : activation de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes, inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le NFκB qui entraîne l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et inhibition de l'éosinophilie pulmonaire induite

par des antigènes chez des rats sensibles. Ces effets anti-inflammatoires contribueraient à l'efficacité des corticostéroïdes.

Des études *in vitro* montrent aussi que le furoate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain qui est environ 29,9 fois plus grande que celle de la dexaméthasone et 1,7 fois plus grande que celle du propionate de fluticasone. Bien que le furoate de fluticasone ait une structure apparentée à celle du propionate de fluticasone, ce sont deux entités chimiques distinctes qui n'ont aucun métabolite en commun. Des études *in vitro* ont également révélé que la translocation du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau cellulaire (condition essentielle à toute activité anti-inflammatoire) est plus rapide et plus durable avec le furoate de fluticasone qu'avec le propionate de fluticasone. La présence du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau a en effet pu être observée 30 heures après l'exposition au furoate de fluticasone, ce qui n'a pas été le cas avec le propionate de fluticasone. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Uméclidinium : L'uméclidinium est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) [aussi appelé *anticholinergique à longue durée d'action* ou ACLA]. Dérivé de la quinuclidine, cet antagoniste des récepteurs muscariniques 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 bêta₂-agoniste sélectif à longue durée d'action (BALA) ayant une forte affinité de liaison et 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'adényl-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 adrénérergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et que les récepteurs bêta₁-adrénérergiques prédominent dans le cœur, de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénérergiques de cet organe sont des récepteurs bêta₂-adrénérergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les bêta₂-agonistes ultra-sélectifs pourraient exercer des effets sur le cœur.

10.2 Pharmacodynamie

Délai d'action

Dans le cadre d'une étude sur TRELEGY ELLIPTA (furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol) à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg administré 1 fois par jour, on a obtenu des mesures spirométriques en série chez un sous-groupe de 203 sujets atteints de MPOC. Le jour 1, une hausse de ≥ 100 mL du VEMS par rapport aux valeurs initiales a été enregistrée après 15 minutes (moment de la première mesure des valeurs spirométriques en série) chez 49 % des sujets. Le délai d'action médian se chiffrait à 26 minutes.

Effets sur la fonction de l'axe HHS

C'est un fait reconnu que les corticostéroïdes administrés par voie générale exercent des effets indésirables sur la fonction de l'axe HHS et que ces derniers ont également été rapportés avec les corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie nasale.

Selon les données pharmacologiques cliniques et les données cliniques, l'inhalation répétée de doses de furoate de fluticasone pouvant atteindre 400 mcg par des sujets en bonne santé n'a pas systématiquement été associée à des baisses statistiquement significatives de la cortisolémie et de la cortisolurie. À des doses plus élevées (au-delà de la limite supérieure de la marge thérapeutique), des baisses de ces paramètres caractéristiques de la classe des corticostéroïdes ont également été observées. La cortisolémie des sujets présentant une atteinte hépatique modérée a diminué du tiers environ après qu'ils ont pris l'association formée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 mcg/25 mcg, ce qui cadre avec l'augmentation de l'exposition générale au furoate de fluticasone. Un effet semblable est à prévoir chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère, qui recevraient cette dose.

Effets généraux associés à la classe des bêta₂-agonistes

Les effets généraux de la classe des bêta-agonistes qui sont notoirement observés à la suite de l'administration de ces médicaments par voie générale comprennent l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, une hausse de la tension artérielle, une accélération de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc. Lorsque les bêta-agonistes sont utilisés en inhalation, ils exercent peu d'effets généraux en raison de leur administration localisée à l'intérieur des poumons, de la faiblesse des doses cliniques employées et du métabolisme de premier passage subi par la fraction de la dose qui est avalée. Ces effets ont également tendance à s'émousser consécutivement à l'administration de doses répétées de ces médicaments.

Les données de pharmacologie clinique laissent entendre que le vilantérol à 25 mcg est dénué des effets généraux d'importance clinique associés à la classe des bêta₂-agonistes. Le vilantérol, qu'il ait été administré seul ou en association avec du furoate de fluticasone à des doses pouvant atteindre 50 mcg, n'a pas été associé à des effets d'importance clinique ou statistiquement significatifs sur la kaliémie ni sur la glycémie. Administré à des doses de 100 mcg, le vilantérol a été relié à de légères baisses de la kaliémie (0,1 mmol/L ou moins environ) et à de faibles hausses de la glycémie (moins de 1 mmol/L environ). Le vilantérol n'a pas été systématiquement relié à des effets tensionnels d'importance clinique ou statistiquement significatifs lorsqu'il était administré à des doses pouvant atteindre 100 mcg. Lorsque des effets pharmacodynamiques étaient observés, rien n'indiquait que l'administration de doses répétées de vilantérol avait pour conséquence de les amplifier, tandis que certains autres effets s'estompaient.

Effets cardiovasculaires

Furoate de fluticasone-uméclidinium-vilantérol : L'effet de l'association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol sur l'intervalle QT n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QT.

Aucun effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc n'a été observé à l'examen des tracés électrocardiographiques, lus par un laboratoire central, de 766 sujets atteints d'asthme exposés à TRELEGY ELLIPTA pendant au plus 24 semaines ni dans un sous-groupe de 178 sujets exposés pendant au plus 52 semaines.

Aucun effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc n'a été observé à l'examen des tracés électrocardiographiques, lus par un laboratoire central, de 911 sujets atteints de MPOC exposés à l'association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol pendant au plus 24 semaines ni dans un sous-groupe de 210 sujets exposés pendant au plus 52 semaines.

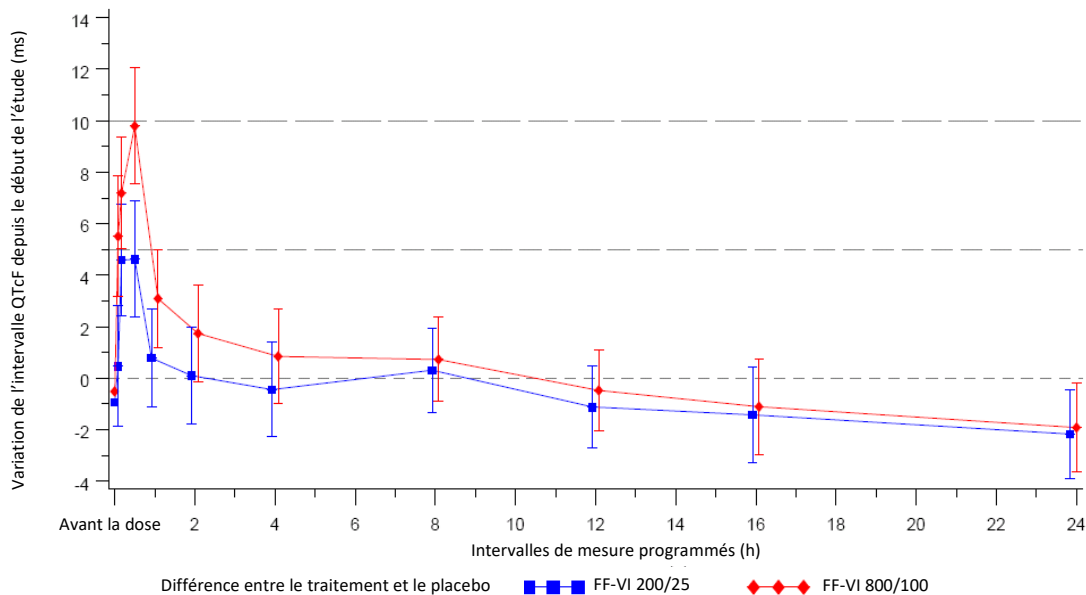
L'effet de TRELEGY ELLIPTA sur le rythme cardiaque chez des sujets ayant reçu un diagnostic de MPOC a fait l'objet d'une surveillance sur 24 heures au moyen d'un moniteur Holter dans un sous-groupe de

sujets d'une étude de 24 semaines avec agent de comparaison actif : 212 sujets traités par TRELEGY ELLIPTA pendant 24 semaines ont été évalués. Aucun effet d'importance clinique sur le rythme cardiaque n'a été noté après 24 semaines de traitement.

Furoate de fluticasone-vilantérol : L'effet de l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol sur les paramètres électrocardiographiques a été évalué dans le cadre d'une étude croisée menée à double insu chez 85 sujets sains répartis aléatoirement en 4 groupes, dont deux groupes témoins (placebo et agent actif). Des doses de furoate de fluticasone et de vilantérol de 200 mcg/25 mcg et de 800 mcg/100 mcg ont été administrées une fois par jour pendant 7 jours. Cette dernière teneur correspond à une dose jusqu'à 4 fois plus élevée de vilantérol que celle qui est recommandée et à une exposition générale au vilantérol 10 et 12 fois plus grande que celle qui est observée chez les patients atteints d'asthme et de MPOC, respectivement.

Des allongements de l'intervalle QTcF ont été observés, les plus prononcés ayant été notés 30 minutes après l'administration de la dose. Les variations moyennes de l'intervalle QTcF (ms) ajustées en fonction du placebo qui ont été enregistrées entre le début de l'étude et la trentième minute se chiffraient à 4,5 (IC à 90 % : de 2,1 à 6,9) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 200 mcg/25 mcg et à 9,6 (IC à 90 % : de 7,2 à 12,0) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 800 mcg/100 mcg.

Figure 1 Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures (sur 24 heures) le 7^e jour par rapport au début de l'étude – Population complète de sujets (données relatives à l'association FF-VI seulement; lecture manuelle des ÉCG)

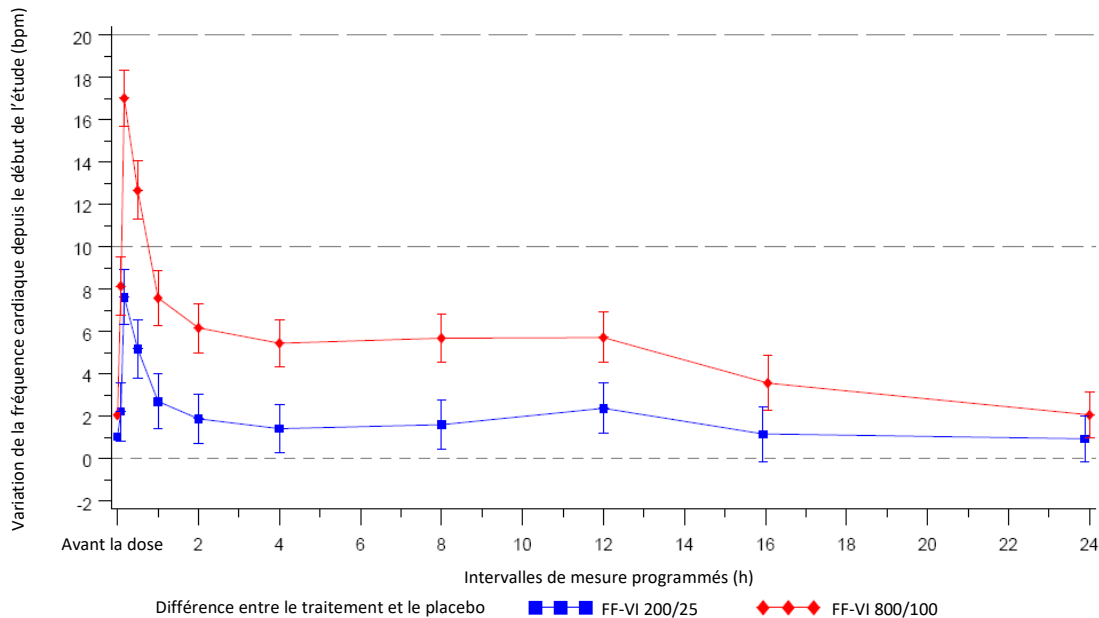


* QTcF = QT/RR 0,33

Des accélérations de la fréquence cardiaque ont été observées, les plus prononcées s'étant produites à 10 minutes. Les variations moyennes de la fréquence cardiaque (bpm) ajustées en fonction du placebo qui ont été enregistrées entre le début de l'étude et la dixième minute se chiffraient à 7,6 (IC à 90 % : de 6,3 à 8,9) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 200 mcg/25 mcg

et à 17,0 (IC à 90 % : de 15,7 à 18,3) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 800 mcg/100 mcg.

Figure 2 Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de la fréquence cardiaque : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures (sur 24 heures) le 7^e jour par rapport au début de l'étude – Population complète de sujets (données relatives à l'association FF-VI seulement; lecture manuelle des ECG)

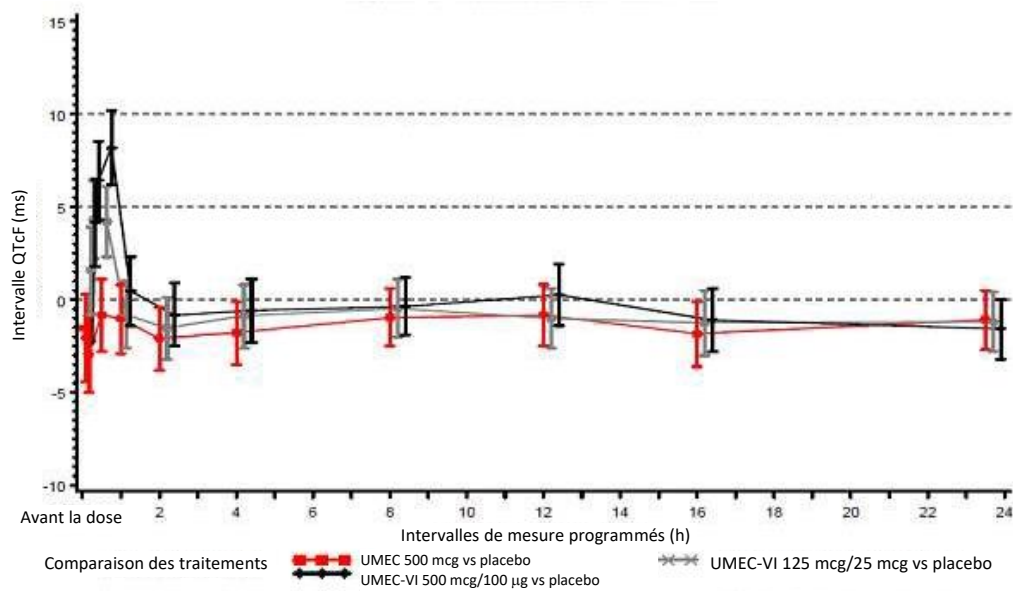


Uméclidinium-vilantérol : L'effet de l'association d'uméclidinium et de vilantérol sur les paramètres électrocardiographiques a été évalué dans le cadre d'une étude croisée avec répartition aléatoire, blocs incomplets et deux groupes témoins (placebo et agent actif) menée à double insu chez 103 sujets en bonne santé. Les traitements à l'étude étaient les suivants : uméclidinium seul à la dose de 500 mcg ou association d'uméclidinium et de vilantérol aux doses suprathérapeutiques de 125 mcg/25 mcg (2 fois et 1 fois la dose thérapeutique) et de 500 mcg/100 mcg (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 mcg/25 mcg) et 30 minutes (uméclidinium et vilantérol à 500 mcg/100 mcg) 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 (IC à 90 % : de 2,2 à 6,4) dans le groupe ayant reçu la dose de 125 mcg/25 mcg; 8,2 ms (IC à 90 % : de 6,2 à 10,2) dans le groupe ayant reçu la dose de 500 mcg/100 mcg.

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

Figure 3 Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF (ms) : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures le 10^e jour par rapport au début de l'étude (lecture manuelle des ÉCG)



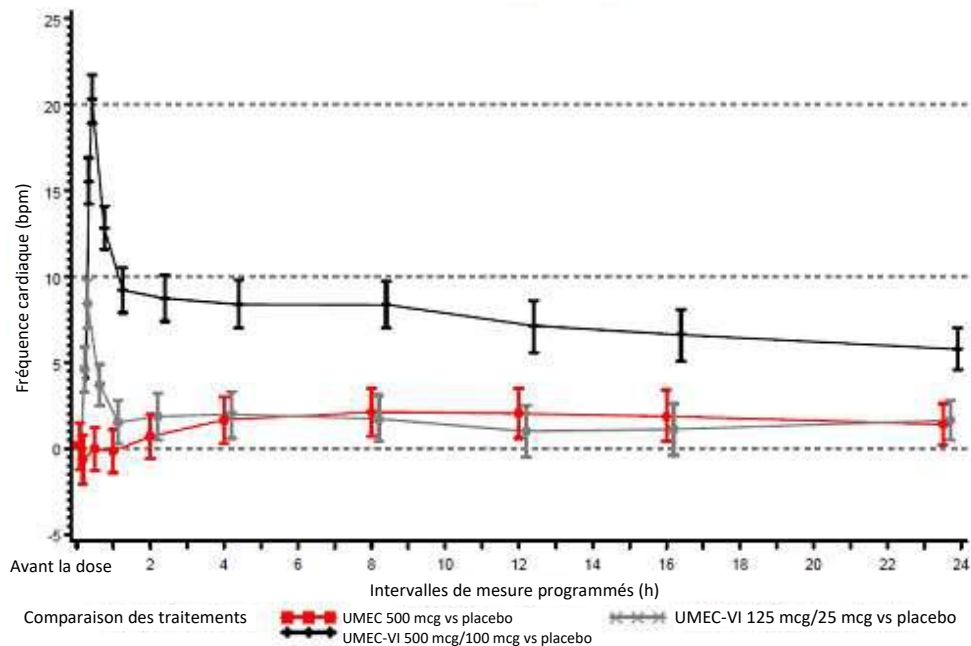
* QTcF = QT/RR 0,33

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 mcg/25 mcg et de 20,3 battements par minute (IC à 90 % : de 18,9 à 21,7) dans le groupe uméclidinium et vilantérol à 500 mcg/100 mcg.

L'uméclidinium à 500 mcg 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.

Figure 4

Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de la fréquence cardiaque (bpm) : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures le 10^e jour par rapport au début de l'étude (lecture manuelle des ÉCG)



Essais additionnels

Dans le cadre de deux études de 12 semaines (200109 et 200110), menées à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, l'association d'umécldinium à 62,5 mcg + furoate de fluticasone et vilantérol à 100 mcg/25 mcg, 1 fois par jour, a été comparée à l'association placebo + furoate de fluticasone et vilantérol à 100 mcg/25 mcg. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du VEMS minimal (avant l'administration de la dose) entre le début de l'étude et le 85^e jour (définie comme la moyenne des valeurs du VEMS mesurées 23 et 24 heures après l'administration de la dose précédente le 84^e jour).

Les résultats ont révélé que, chez les patients traités par l'association d'umécldinium à 62,5 mcg + furoate de fluticasone et vilantérol à 100 mcg/25 mcg, les variations moyennes du VEMS minimal depuis le début de l'étude étaient plus importantes (et statistiquement significatives) que chez les patients traités par l'association placebo + furoate de fluticasone et vilantérol à 100 mcg/25 mcg (124 mL, IC à 95 % : de 93 à 154 mL; 122 mL, IC à 95 % : de 91 à 152 mL).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique générale des ingrédients actifs de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a été évaluée chez 43 sujets en bonne santé. L'association de furoate de fluticasone, d'umécldinium et de vilantérol à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a été administrée en dose unique, à raison de 4 inhalations (voir le [Tableau 7](#)).

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques du furoate de fluticasone, de l'umécliclidinium et du vilantérol chez des sujets en bonne santé^a

Association de furoate de fluticasone, d'umécliclidinium et de vilantérol à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg en dose unique (4 inhalations)	T _{max} (h) Médiane (min., max)	t _½ (h) Moyenne géométrique (% CV)	C _{max} (pg/mL) Moyenne géométrique [IC à 95 %]	ASC _(0-t) (pg.h/mL) Moyenne géométrique (% CV)
Furoate de fluticasone à 400 mcg	0,250 (de 0,05 à 2,00)	Non disponible	81,07 [de 72,19 à 91,05]	607,3 (49,9)
Umécliclidinium à 250 mcg	0,08 (de 0,05 à 0,12)	2,275 (31,6) ^b	539,47 [de 443,06 à 656,86]	322,5 (45,6)
Vilantérol à 100 mcg	0,12 (de 0,08 à 0,17)	4,804 (65,9) ^b	637,53 [de 580,17 à 700,55]	488,3 (27,5)

^a Les paramètres pharmacocinétiques proviennent d'une analyse non compartimentale.

^b Nombre de sujets chez lesquels le paramètre a été déduit = 22 pour l'umécliclidinium et 20 pour le vilantérol.

MPOC

Les analyses de la pharmacocinétique de population pour TRELEGY ELLIPTA ont été effectuées à partir d'un ensemble de données combinées provenant de trois études de phase III menées chez 821 sujets atteints de MPOC, parmi lesquels 413 sujets ont reçu TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg. Les valeurs à l'état d'équilibre de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ du furoate de fluticasone, de l'umécliclidinium et du vilantérol après l'administration de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg au moyen d'un seul inhalateur sont présentées au [Tableau 8](#).

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques du furoate de fluticasone, de l'umécliclidinium et du vilantérol chez 413 sujets atteints de MPOC^a (moyenne géométrique [IC à 95 %])

Association de furoate de fluticasone, d'umécliclidinium et de vilantérol à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg	C _{max} (pg/mL)	ASC ₍₀₋₂₄₎ (pg.h/mL)
Furoate de fluticasone à 100 mcg	18,7 [de 18,0 à 19,4]	230 [de 219 à 242]
Umécliclidinium à 62,5 mcg	59,6 [de 56,9 à 62,4]	405 [de 387 à 424]
Vilantérol à 25 mcg	67,4 [de 65,0 à 70,0]	362 [de 348 à 377]

^a Les paramètres pharmacocinétiques proviennent d'une analyse de la pharmacocinétique de population

L'analyse de covariance a montré une clairance apparente plus élevée du furoate de fluticasone (42 %) au cours de la comparaison entre les associations furoate de fluticasone-vilantérol et furoate de fluticasone-umécliclidinium-vilantérol; toutefois, cette différence n'est pas considérée comme étant pertinente sur le plan clinique.

Asthme

La pharmacocinétique générale des ingrédients actifs de TRELEGY ELLIPTA a été évaluée chez des sujets atteints d'asthme (1 265 sujets ont reçu le furoate de fluticasone, 634, l'umécliclidinium, et 1 263, le vilantérol) au moyen d'analyses pharmacocinétiques de population. Dans ces analyses, les

concentrations générales (ASC_{0-24} et C_{max} à l'état d'équilibre) du furoate de fluticasone et du vilantérol après l'administration de l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg) avec un seul inhalateur (association triple) se situaient dans la même plage que celles observées après l'administration de l'association double de furoate de fluticasone/vilantérol, pour les doses de 100 mcg et de 200 mcg de furoate de fluticasone, respectivement. L'exposition générale à l'uméclidinium à 62,5 mcg après l'administration de l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol avec un seul inhalateur se situait dans la même plage que celle observée après l'administration de l'uméclidinium à 62,5 mcg en monothérapie.

Les valeurs à l'état d'équilibre de la C_{max} et de l' ASC_{0-24} du furoate de fluticasone, de l'uméclidinium et du vilantérol après l'administration de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg au moyen d'un seul inhalateur sont présentées au [Tableau 9](#).

Tableau 9 Résumé sur le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol (C_{max} et $ASC_{[0-24]}$) chez des sujets atteints d'asthme (moyenne géométrique [IC à 95 %])

	C_{max} (pg/mL)	$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/mL)
Association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg		
Furoate de fluticasone à 100 mcg	14,1 (13,5, 14,7)	225 (214, 236)
Uméclidinium à 62,5 mcg	35,6 (33,9, 37,3)	362 (348, 377)
Vilantérol à 25 mcg	63,0 (59,7, 66,5)	266 (250, 283)
Association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg		
Furoate de fluticasone à 200 mcg	30,6 (29,1, 32,2)	504 (474, 535)
Uméclidinium à 62,5 mcg	36,4 (34,2, 38,8)	363 (349, 378)
Vilantérol à 25 mcg	62,2 (59,0, 65,6)	281 (263, 300)

Absorption

Furoate de fluticasone : Après l'administration concomitante par inhalation de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à des sujets en bonne santé, la C_{max} du furoate de fluticasone a été atteinte en 15 minutes. Lorsque le furoate de fluticasone a été administré par inhalation sous forme d'association de furoate de fluticasone et de vilantérol, la biodisponibilité absolue a été de 15,2 %, en moyenne, surtout imputable à l'absorption de la fraction de la dose de médicament inhalée qui parvient aux poumons, avec une contribution négligeable de l'absorption orale. Après l'administration de doses répétées de furoate de fluticasone et de vilantérol par inhalation, l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 6 jours, avec un taux d'accumulation pouvant atteindre 1,6.

Uméclidinium : Après l'administration concomitante par inhalation de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à des sujets en bonne santé, la C_{max} de l'uméclidinium a été atteinte en 5 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium en inhalation a été de 13 %, 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 concomitante par inhalation de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à des sujets en bonne santé, la C_{max} du vilantérol a été atteinte en 7 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol en inhalation, lorsqu'il était administré par inhalation sous forme d'association de furoate de fluticasone et de vilantérol, a été de 27 %, en moyenne, avec une contribution négligeable de l'absorption orale. Après l'administration de doses

répétées de furoate de fluticasone et 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 1,5.

Distribution

Furoate de fluticasone : Après son administration par voie intraveineuse à des sujets en bonne santé, le furoate de fluticasone a affiché un volume de distribution moyen de 661 L à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le furoate de fluticasone se lie fortement aux protéines plasmatiques (99,6 %).

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

Furoate de fluticasone : Des études *in vitro* ont montré que le furoate de fluticasone est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et qu'il est un substrat du transporteur de la glycoprotéine P. La biotransformation du furoate de fluticasone se fait essentiellement par hydrolyse du groupement S-fluorométhyl-carbothioate, celle-ci aboutissant à la formation de métabolites dotés d'une activité corticostéroïde considérablement réduite. L'exposition générale aux métabolites est faible.

Uméclidinium : Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP2D6 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

Furoate de fluticasone : Le furoate de fluticasone et ses métabolites sont éliminés principalement dans les fèces, ce qui correspond à environ 101 % et 90 % de la dose administrée par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. L'excrétat urinaire contient environ 1 et 2 % de la dose administrée par voie orale et intraveineuse, respectivement. Après des inhalations répétées, la demi-vie d'élimination plasmatique s'élève à 24 heures en moyenne.

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'uméclidinium 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/h. 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 : L'innocuité et l'efficacité de TRELEGY ELLIPTA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Effets sur la croissance : Les corticostéroïdes en inhalation peuvent réduire la vitesse de croissance lorsqu'ils sont administrés à des enfants et à des adolescents. Une réduction de la vitesse de croissance chez des enfants et des adolescents peut être due à un asthme mal maîtrisé ou à l'emploi de corticostéroïdes, y compris des corticostéroïdes en inhalation. Chez les enfants et les adolescents, les effets d'un traitement à long terme par des corticostéroïdes en inhalation, y compris le furoate de fluticasone, sur la taille définitive à l'âge adulte ne sont pas connus.

Des essais cliniques contrôlés ont montré que les corticostéroïdes en inhalation peuvent réduire la croissance chez les enfants. Au cours de ces essais, la réduction moyenne de la vitesse de croissance a été d'environ 1 cm/année (plage : 0,3 à 1,8 cm/année) et semble être liée à la dose et à la durée de l'exposition. Cet effet a été observé en l'absence de données de laboratoire confirmant une suppression de l'axe HHS, ce qui laisse supposer que la vitesse de croissance pourrait être chez les enfants un indicateur de l'exposition aux corticostéroïdes à action générale plus sensible que certains tests couramment utilisés pour évaluer le fonctionnement de l'axe HHS. Les effets à long terme de cette réduction de la vitesse de croissance associée aux corticostéroïdes en inhalation, y compris les effets sur la taille définitive à l'âge adulte, sont inconnus. La possibilité d'un « rattrapage » de la croissance après l'arrêt du traitement par les corticostéroïdes en inhalation n'a pas été suffisamment étudiée.

Dans une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôle par placebo menée pendant 1 an, l'effet d'un traitement unique quotidien par le furoate de fluticasone à 110 mcg en vaporisateur nasal sur la vitesse de croissance a été évalué par stadiométrie chez 474 enfants prépubères (filles âgées de 5 à 7,5 ans et garçons âgés de 5 à 8,5 ans). La vitesse de croissance moyenne pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus lente dans le groupe recevant le furoate de fluticasone en vaporisateur nasal (5,19 cm/année) que dans le groupe placebo (5,46 cm/année). La réduction moyenne de la vitesse de croissance a été de 0,27 cm/année (IC à 95 % : de 0,06 à 0,48) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Personnes âgées : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone, de l'uméclidinium et du vilantérol ont été évalués dans des analyses pharmacocinétiques de population. Aucun effet pertinent sur le plan clinique nécessitant un ajustement posologique n'a été observé chez les sujets atteints de MPOC ou d'asthme.

Sexe : Dans des analyses pharmacocinétiques de population réalisées chez des sujets atteints de MPOC ou d'asthme, aucune différence pertinente sur le plan clinique nécessitant un ajustement posologique

en fonction du sexe d'après l'exposition générale au furoate de fluticasone, à l'uméclidinium ou au vilantérol n'a été observée.

Origine ethnique : Aucune différence pertinente sur le plan clinique nécessitant un ajustement posologique en fonction de la race d'après l'exposition générale au furoate de fluticasone, à l'uméclidinium ou au vilantérol n'a été observée dans la MPOC ou l'asthme.

Chez 113 sujets originaires de l'Asie orientale (ascendance japonaise ou est-asiatique) atteints de MPOC et ayant reçu l'association furoate de fluticasone-uméclidinium-vilantérol à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg au moyen d'un seul inhalateur (27 % des sujets), les estimations de l'ASC à l'état d'équilibre du furoate de fluticasone et de l'uméclidinium ont été en moyenne 30 % et 33 % plus élevées, respectivement, que chez les sujets de race blanche. Toutefois, ces expositions générales accrues au furoate de fluticasone demeurent en deçà du seuil de réduction de la cortisolémie et de la cortisolurie induite par le furoate de fluticasone et ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique. On ne s'attend pas non plus à ce que ces expositions générales accrues à l'uméclidinium soient pertinentes sur le plan clinique au chapitre de l'innocuité chez ces sujets.

La race n'a pas eu d'effet sur les estimations des paramètres pharmacocinétiques du vilantérol chez les sujets atteints de MPOC.

Chez 92 sujets originaires de l'Asie orientale (ascendance japonaise, est-asiatique ou sud-est asiatique) atteints d'asthme et ayant fourni des données pharmacocinétiques populationnelles pour l'association furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ou 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg), la C_{max} à l'état d'équilibre du vilantérol a été environ 3 fois plus élevée que chez les sujets non originaires de l'Asie orientale.

La race n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone ou de l'uméclidinium chez les sujets atteints d'asthme.

Insuffisance hépatique : L'association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol n'a pas été évaluée chez des sujets présentant une atteinte hépatique. Toutefois, des études ont été réalisées sur les associations furoate de fluticasone-vilantérol et uméclidinium-vilantérol.

L'incidence d'une atteinte hépatique sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'une association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone et de vilantérol a été évaluée chez des sujets présentant une atteinte hépatique légère (n = 9), modérée (n = 9) ou sévère (n = 8), qui ont été stratifiés au moyen du système de classification de Child-Pugh. Les sujets présentant une atteinte hépatique légère ou modérée et un groupe témoin composé de sujets en bonne santé (n = 9) ont reçu, 1 fois par jour durant 7 jours, une association de furoate de fluticasone à 200 mcg et de vilantérol à 25 mcg. Par précaution, les sujets présentant une atteinte hépatique sévère ont reçu une dose plus faible de cette association médicamenteuse, soit 100 mcg de furoate de fluticasone et 12,5 mcg de vilantérol, 1 fois par jour pendant 7 jours. L'exposition générale au furoate de fluticasone a été plus élevée ($ASC_{[0-24]}$ jusqu'à 3 fois plus élevée) chez les sujets présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère que chez les sujets en bonne santé. Aucun effet pertinent sur le plan clinique sur la moyenne pondérée de la cortisolémie n'a été observé chez les sujets présentant une atteinte hépatique légère. Chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée, la cortisolémie moyenne (sur 24 heures) a été 34 % plus faible que celle qui a été mesurée chez les sujets en bonne santé. Le dysfonctionnement hépatique n'a pas eu d'effet sur l'exposition générale au vilantérol. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose maximale de TRELEGY ELLIPTA est de 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

La pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol après leur administration concomitante a été évaluée chez des 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'uméclidinium 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. L'uméclidinium n'a pas été évalué chez les sujets atteints de dysfonctionnement hépatique sévère.

Insuffisance rénale : L'association de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol n'a pas été évaluée chez des sujets présentant une atteinte rénale. Toutefois, des études ont été menées sur les associations furoate de fluticasone-vilantérol et uméclidinium-vilantérol.

Une étude de pharmacologie clinique de l'association furoate de fluticasone-vilantérol a révélé que l'exposition au furoate de fluticasone ou au vilantérol n'a pas augmenté de façon significative chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) par rapport à celle observée chez les sujets en bonne santé.

La pharmacocinétique de l'uméclidinium 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'uméclidinium 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 ou 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 vue et de la portée des enfants.

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 (6 semaines après la date d'ouverture de l'emballage) doit être ajoutée dès que l'inhalateur a été retiré du plateau.

TRELEGY 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

TRELEGY ELLIPTA se présente dans un plateau doublé d'aluminium à l'épreuve de l'humidité contenant un sachet renfermant un agent dessiccateur et scellé au moyen d'un opercule d'aluminium pelable.

TRELEGY ELLIPTA doit demeurer dans le plateau non ouvert et n'être retiré de celui-ci qu'immédiatement avant la première utilisation. Une fois l'emballage ouvert, on doit jeter le sachet contenant l'agent dessiccateur dans les ordures ménagères, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques. Ce sachet ne doit pas être ouvert et l'agent dessiccateur ne doit être ni ingéré ni inhalé.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

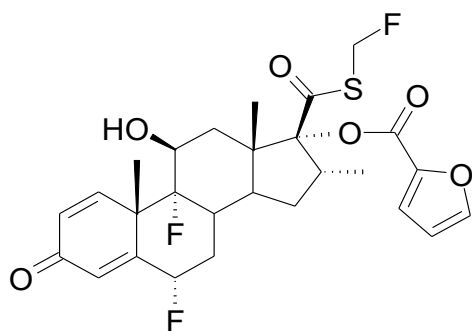
Furoate de fluticasone

Nom propre : furoate de fluticasone

Nom chimique : (6 α , 11 β , 16 α , 17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorométhyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-méthyl-3-oxoandosta-1,4-diène-17-yl 2-furancarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₂₉F₃O₆S 538,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le furoate de fluticasone est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau.

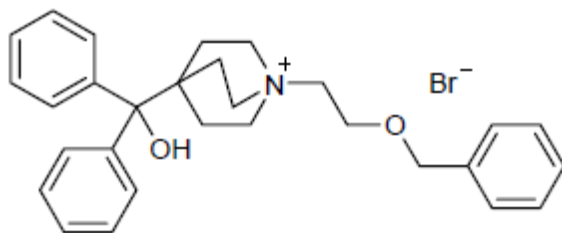
Bromure d'uméclidinium

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 : C₂₉H₃₄ NO₂•Br 508,5

Formule de structure :



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

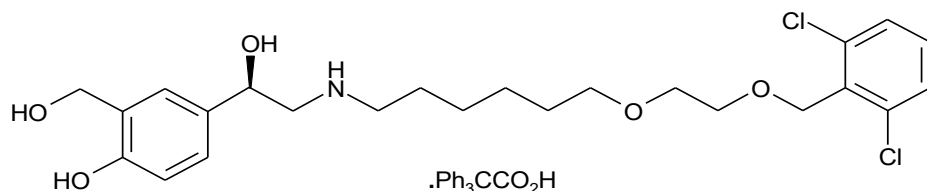
Trifénatate de vilantérol

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 : C₂₄H₃₃Cl₂NO₅·C₂₀H₁₆O₂ 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

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg est une association triple (trithérapie) composée de furoate de fluticasone (corticostéroïde en inhalation ou CSI), d'uméclidinium (antagoniste muscarinique à longue durée d'action ou AMLA) et de vilantérol (bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou BALA) pour inhalation par voie orale. L'efficacité de TRELEGY ELLIPTA chez des patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC a été évaluée au cours de deux études cliniques : CTT116853 et CTT116855.

La méthodologie et les données démographiques des patients pour ces études sont décrites en détail dans le [Tableau 10](#).

Tableau 10 Résumé de la méthodologie et des données démographiques des patients pour les études cliniques sur la MPOC

N° de l'étude	Méthodologie, voie d'administration et durée de l'étude	Traitement et posologie	Sujets d'étude Âge moyen (tranche) Sexe (%)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité
CTT116853	Étude de 24 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles (avec une prolongation pouvant atteindre 52 semaines dans un sous-groupe de sujets) visant à comparer l'efficacité, l'innocuité et la	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 f.p.j. Association BUD-FOR à 400 mcg/12 mcg 2 f.p.j.	Population en intention de traiter (24 semaines) Total : 1 810 64 ans (39-99) Hommes : 74 % Femmes : 26 %	VEMS minimal à la 24 ^e semaine et score total SGRQ à la 24 ^e semaine

N° de l'étude	Méthodologie, voie d'administration et durée de l'étude	Traitement et posologie	Sujets d'étude Âge moyen (tranche) Sexe (%)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité
	tolérabilité de la trithérapie à doses fixes de furoate de fluticasone, d'uméclicinium et de vilantérol administrée 1 f.p.j. le matin, au moyen d'un inhalateur de poudre sèche (ELLIPTA) à celles de l'association budésonide-formotérol (BUD-FOR) administrée 2 f.p.j. au moyen de l'inhalateur de poudre sèche Turbuhaler		Population de la phase de prolongation (52 semaines) Total : 430 64 ans (41-81) Hommes : 74 % Femmes : 26 %	
CTT116855	Étude de 52 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et 3 groupes parallèles visant à comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la trithérapie à doses fixes de furoate de fluticasone, d'uméclicinium et de vilantérol à celles de 2 bithérapies à doses fixes de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF-VI) et d'uméclicinium et de vilantérol (UMEC-VI), toutes administrées 1 f.p.j. le matin, au moyen d'un inhalateur de poudre sèche (ELLIPTA)	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 f.p.j. Association FF-VI à 100 mcg/25 mcg 1 f.p.j. Association UMEC-VI à 62,5 mcg/25 mcg 1 f.p.j.	Total : 10 355 65 ans (40-94) Hommes : 66 % Femmes : 34 %	Taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères survenues en cours de traitement

Étude CTT116853

L'étude CTT116853, une étude de 24 semaines contrôlée par agent actif, a été menée chez des patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC et comportait une phase de prolongation pouvant atteindre 52 semaines dans un sous-groupe de patients. Cette étude pivot était conçue pour démontrer l'efficacité supérieure de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg comparativement à une association CSI-BALA déjà approuvée et indiquée pour le traitement des patients atteints de MPOC modérée ou sévère présentant des symptômes persistants et des antécédents d'exacerbations. Les coparamètres d'évaluation principaux étaient la variation, entre le début de l'étude et la 24^e semaine, du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal et du score total SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*). Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient les suivants : taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères de la MPOC (en cours de traitement),

variation du score E-RS: COPD (*Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*), des scores aux sous-échelles (essoufflement, toux et expectorations, et symptômes thoraciques) et du score principal à l'indice transitionnel de dyspnée (ITD) entre le début de l'étude et la 24^e semaine, et pourcentage de jours où les patients ont eu un score de 2 à la question sur les activités quotidiennes (ont fait plus d'activités que d'habitude) pendant les semaines 1 à 24.

Au total, 1 810 patients ont été admis à l'étude d'une durée de 24 semaines contrôlée par agent actif, et 430 patients ont poursuivi le traitement pendant un maximum de 52 semaines. Les patients devaient présenter des symptômes, obtenir un score ≥ 10 au test CAT (*COPD Assessment Test*) et suivre un traitement d'entretien de la MPOC depuis au moins trois mois avant leur admission à l'étude. L'âge moyen des participants était de 63,9 ans, et 50 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au moment de la sélection, le VEMS moyen mesuré après l'administration d'un bronchodilatateur équivalait à 45 % de la valeur théorique, et 65 % des patients avaient des antécédents d'exacerbations modérées ou sévères survenues au cours de l'année précédente. Au début de l'étude, les associations de médicaments contre la MPOC utilisées le plus souvent étaient les suivantes : CSI + BALA + AMLA (28 %), CSI + BALA (29 %), AMLA + BALA (10 %) et AMLA (9 %).

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a entraîné une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la bronchodilatation (définie par la variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la 24^e semaine; coparamètre d'évaluation principal) par rapport à l'association CSI-BALA administrée 2 fois par jour (voir le [Tableau 11](#)). Les améliorations de la fonction respiratoire obtenues avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg ont été manifestes dès le premier jour de traitement et se sont maintenues pendant la période de traitement de 24 semaines. Pendant la période de traitement de 24 semaines, TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a entraîné des améliorations importantes sur le plan clinique du VEMS minimal par rapport aux valeurs initiales (allant de 118 à 142 mL) à tous les points d'évaluation, alors que l'association CSI-BALA a donné lieu à de légères baisses (allant de -4 à -29 mL). Les différences entre TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et l'agent de comparaison actif au chapitre de la variation du VEMS minimal depuis le début de l'étude variaient de 123 à 171 mL et étaient statistiquement significatives à tous les points d'évaluation ($p < 0,001$) (voir la

[Figure 5](#)).

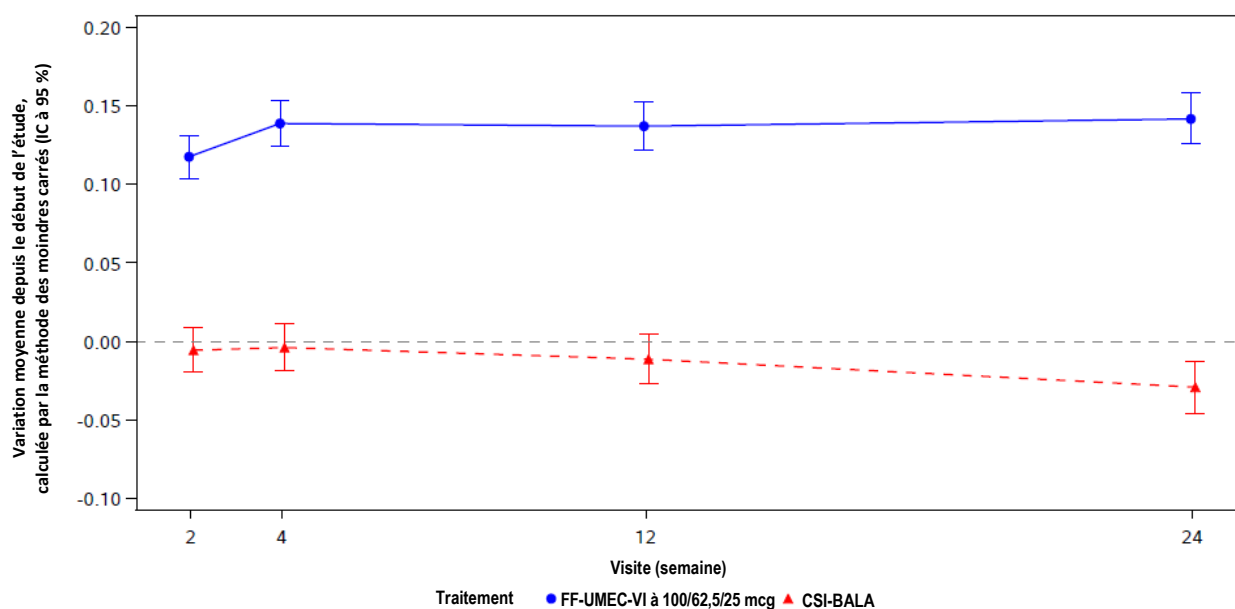
Par rapport à l'association CSI-BALA, TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a entraîné à la 24^e semaine une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le score total SGRQ (coparamètre d'évaluation principal) (voir le [Tableau 11](#)).

Tableau 11 Coparamètres d'efficacité principaux (étude CTT116853)

	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg 1 f.p.j. (n = 911)	Association CSI-BALA 2 f.p.j. (n = 899)	Comparaison avec une association CSI-BALA
			Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de p
VEMS minimal (L) à la 24 ^e semaine, variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (E.T.)	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 (de 0,148 à 0,194) $p < 0,001$
Score total SGRQ à la 24 ^e semaine, variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (E.T.)	-6,6 (0,45)	-4,3 (0,46)	-2,2 (de -3,5 à -1,0) $p < 0,001$

	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg 1 f.p.j. (n = 911)	Association CSI-BALA 2 f.p.j. (n = 899)	Comparaison avec une association CSI-BALA Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de p
Abréviations : f.p.j = fois par jour; IC = intervalle de confiance; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; L = litre; MC = valeur calculée par la méthode des moindres carrés; mcg = microgramme; n = nombre de patients de la population en intention de traiter; E.T. = erreur type; SGRQ = <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> .			

Figure 5 Variation moyenne du VEMS minimal (L) par rapport à la valeur initiale, calculée par la méthode des moindres carrés (population ITT)



L'analyse a été réalisée à partir d'un modèle des mesures répétées avec les covariables suivantes : groupe de traitement, présence ou absence de tabagisme (au moment de la sélection), région géographique, visite, valeur initiale et interactions valeur initiale par visite et traitement par visite.

Ces résultats ont été confirmés par la proportion de patients ayant eu une réponse d'après le score SGRQ, le score au test CAT et la proportion de patients ayant eu une réponse d'après le score CAT, de même que par les symptômes respiratoires mesurés par le score E-RS™ : COPD pour la MPOC (*Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*) et les scores aux sous-échelles entre les semaines 21 à 24, pour l'essoufflement mesuré par le score principal ITD à la 24^e semaine et pour l'utilisation du médicament de secours mesurée par le nombre moyen d'occasions par jour pendant les semaines 1 à 24.

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a entraîné une réduction statistiquement significative du taux annuel d'exacerbations modérées/sévères (c.-à-d., exigeant une antibiothérapie, une corticothérapie orale/générale ou une hospitalisation; extrapolation des données recueillies jusqu'à la 24^e semaine) par rapport à l'association CSI-BALA.

Les résultats obtenus au sein de la population de la phase de prolongation (n = 430) à la 52^e semaine à l'égard du VEMS minimal, de la diminution du score total SGRQ par rapport à la valeur initiale et des exacerbations ont concordé avec les résultats enregistrés jusqu'à la 24^e semaine.

Étude CTT116855

L'étude CTT116855, une étude de 52 semaines contrôlée par agent actif, avait pour but d'évaluer l'efficacité à long terme de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg chez des patients atteints de MPOC ayant eu au moins une exacerbation modérée ou sévère dans les 12 mois précédents. Cette étude pivot était conçue pour démontrer l'efficacité supérieure de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg comparativement à une association CSI-BALA déjà approuvée et indiquée pour le traitement de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de MPOC et pour la réduction de la fréquence des exacerbations de la MPOC, ou comparativement à une association AMLA-BALA déjà approuvée et indiquée pour le traitement de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de MPOC. Le paramètre d'évaluation principal était le taux annuel des exacerbations modérées ou sévères survenues en cours de traitement. Les exacerbations étaient définies comme l'aggravation d'au moins 2 symptômes majeurs (dyspnée, volume des expectorations et purulence des expectorations) ou l'aggravation de tout symptôme majeur et de n'importe lequel des symptômes mineurs suivants : mal de gorge, rhume (écoulement nasal et/ou congestion nasale), fièvre en l'absence d'une autre cause et intensification de la toux ou respiration sifflante pendant au moins 2 jours consécutifs. Les exacerbations étaient considérées comme étant modérées si elles exigeaient une corticothérapie à action générale et/ou une antibiothérapie, et comme étant sévères si elles entraînaient l'hospitalisation ou la mort. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient les suivants : variation du VEMS minimal et du score total SGRQ entre le début de l'étude et la 52^e semaine comparativement à l'association CSI-BALA, temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou sévère en cours de traitement et fréquence annuelle des exacerbations sévères en cours de traitement comparativement à l'association CSI-BALA et à l'association AMLA-BALA.

Au total, 10 355 patients ont été admis à cette étude d'une durée de 52 semaines contrôlée par agent actif. Les patients devaient présenter des symptômes, obtenir un score ≥ 10 au test CAT et suivre un traitement d'entretien de la MPOC depuis au moins trois mois avant leur admission à l'étude. L'âge moyen des participants était de 65,3 ans, et 54 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au moment de la sélection, le VEMS moyen mesuré après l'administration d'un bronchodilatateur équivalait à 46 % de la valeur théorique. Lors de l'admission à l'étude, les médicaments contre la MPOC utilisés le plus souvent étaient les suivants : CSI + AMLA + BALA (34 %), CSI + BALA (26 %), AMLA + BALA (8 %) et AMLA (7 %).

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg a réduit de façon statistiquement significative le taux annuel des exacerbations modérées ou sévères survenues en cours de traitement, soit de 15 % comparativement à l'association CSI-BALA et de 25 % comparativement à l'association AMLA-BALA (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Exacerbations modérées ou sévères de la MPOC (paramètre d'évaluation principal de l'étude CTT116855)

	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg 1 f.p.j. (n = 4 151)	Association CSI-BALA 1 f.p.j. (n = 4 134)	Association AMLA-BALA 1 f.p.j. (n = 2 070)	TRELEGY ELLIPTA vs association CSI-BALA	TRELEGY ELLIPTA vs association AMLA-BALA

Taux des exacerbations modérées ou sévères par année	0,91	1,07	1,21		
Réduction du taux (%) (IC à 95 %)				15 % (de 10 à 20)	25 % (de 19 à 30)
Valeur de <i>p</i>				<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001
Abréviations : AMLA-BALA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action-bêta ₂ -agoniste à longue durée d'action; CSI-BALA = corticostéroïde en inhalation-bêta ₂ -agoniste à longue durée d'action; f.p.j. = fois par jour; IC = intervalle de confiance					

Ces résultats ont été corroborés par une analyse de la fonction respiratoire (définie par la variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la 52^e semaine) et du score SGRQ comparativement à l'association CSI-BALA; par une analyse du temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou sévère comparativement aux associations CSI-BALA et AMLA-BALA; ainsi que par une analyse du taux d'exacerbations sévères (c.-à-d., nécessitant une hospitalisation ou causant la mort) comparativement à l'association AMLA-BALA.

Asthme

L'efficacité de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg chez des patients ayant reçu un diagnostic clinique d'asthme a été évaluée dans une étude clinique pivot : 205715.

La méthodologie et les données démographiques des patients pour l'étude 205715 sont décrites en détail dans le [Tableau 13](#).

Tableau 13 Résumé de la méthodologie et des données démographiques des patients pour les études cliniques sur l'asthme

N° d'étude	Méthodologie, voie d'administration et durée de l'étude	Traitement et posologie	Sujets d'étude Âge moyen (tranche) Sexe (%)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité
205715	Étude multicentrique de phase III de 24 à 52 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire, comparateur actif et groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la trithérapie à doses fixes de furoate de fluticasone, de bromure d'uméclidinium et de vilantérol (FF-UMEC-VI) à	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 f.p.j. TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg 1 f.p.j. FF-UMEC-VI à 100 mcg/31,25 mcg/25 mcg 1 f.p.j. FF-UMEC-VI à 200 mcg/31,25 mcg/25 mcg 1 f.p.j. FF-VI à 100 mcg/25 mcg 1 f.p.j.	Population en intention de traiter (24-52 semaines) Total : 2 436 53 ans (18-88) Hommes : 38 % Femmes : 62 %	VEMS minimal à la 24 ^e semaine

	celles de la bithérapie à doses fixes de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF-VI), toutes deux administrées 1 f.p.j. au moyen d'un inhalateur de poudre sèche (ELLIPTA), chez des sujets dont l'asthme n'était pas maîtrisé adéquatement	FF-VI à 200 mcg/25 mcg 1 f.p.j.		
--	---	------------------------------------	--	--

Étude 205715

Une étude de confirmation menée à double insu, avec répartition aléatoire, comparateur actif et groupes parallèles, d'une durée de 24 à 52 semaines, a évalué l'innocuité et l'efficacité de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg chez 2 436 sujets adultes dont l'asthme n'était pas maîtrisé adéquatement par le traitement d'association en cours (CSI-BALA). L'étude a évalué l'effet de TRELEGY ELLIPTA sur la fonction pulmonaire, le taux annualisé d'exacerbations modérées et sévères de l'asthme, la maîtrise des symptômes de l'asthme et la qualité de vie liée à la santé, comparativement à l'association furoate de fluticasone-vilantérol (FF-VI). Le principal paramètre d'évaluation était la modification par rapport au départ du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal à la semaine 24. Le principal paramètre d'évaluation secondaire était le taux annualisé d'exacerbations modérées/sévères de l'asthme.

Cette étude comportait une période préliminaire/de stabilisation de 5 semaines décrite de la façon suivante : les sujets dont l'asthme n'était pas maîtrisé adéquatement (score au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme [ACQ-6] $\geq 1,5$) à l'aide du traitement en cours contre l'asthme par un CSI (à une dose supérieure à 250 mcg/jour de propionate de fluticasone ou l'équivalent) plus un BALA ont été inscrits à une période préliminaire de 3 semaines pendant laquelle ils ont reçu l'association propionate de fluticasone-salmétérol à raison de 250 mcg/50 mcg 2 fois par jour. Les sujets dont l'asthme n'était toujours pas maîtrisé adéquatement (score au questionnaire ACQ-6 $\geq 1,5$) après cette période préliminaire sont passés à une dose de furoate de fluticasone-vilantérol de 100 mcg/25 mcg 1 fois par jour pendant une période de stabilisation de 2 semaines.

Les données démographiques initiales étaient comparables dans tous les groupes de traitement. Parmi l'ensemble de la population, l'âge moyen était de 53 ans, 62 % étaient des femmes, 80 % étaient de race blanche, l'asthme était présent depuis en moyenne 21 ans (plage : 1 à 70 ans), 81 % n'avaient jamais fumé. Aucun sujet n'était fumeur au moment de l'étude; les anciens fumeurs fumaient auparavant en moyenne 4,3 paquets-années. Au total, 85 % des sujets avaient rapporté avoir eu, au cours des 12 mois précédents, au moins une exacerbation ayant nécessité une corticothérapie orale/à action générale et/ou une hospitalisation. Au début de l'étude, les associations de médicaments contre l'asthme les plus couramment utilisées étaient : CSI + BALA (82 %), CSI + BALA + antagonistes des récepteurs des leucotriènes [ARL] (9 %) et CSI + BALA + AMLA (2 %).

Au moment de la sélection, le VEMS moyen mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur correspondait à 58,5 % de la valeur théorique (É.T. : 12,8 %); le pourcentage moyen de réversibilité était de 29,9 % (É.T. : 18,1 %), avec une réversibilité absolue moyenne de 484 mL (É.T. : 274 mL), et le score moyen au questionnaire ACQ-6 était de 2,5 (É.T. : 0,6).

Pendant la période préliminaire/de stabilisation de 5 semaines, les sujets ont présenté des améliorations de la fonction pulmonaire (amélioration du VEMS minimal de 287 mL) et de la maîtrise de l'asthme (diminution du score moyen au questionnaire ACQ-6 de 0,6). Au moment de la répartition aléatoire, l'asthme n'était toujours pas bien maîtrisé (score moyen au questionnaire ACQ-6 de 1,9) chez la majorité des sujets (93 %), et le VEMS moyen mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur correspondait à 68,2 % de la valeur théorique (É.T. : 14,8 %).

Après la période préliminaire/de stabilisation de 5 semaines, les sujets admissibles ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une inhalation 1 fois par jour de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (n = 406), de TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg (n = 408), de l'association FF-UMEC-VI à 100 mcg/31,25 mcg/25 mcg (n = 405), de l'association FF-UMEC-VI à 200 mcg/31,25 mcg/25 mcg (n = 404), de l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 mcg/25 mcg (n = 407), ou de l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg (n = 406). Pour l'évaluation de l'efficacité, les analyses concernant les paramètres autres que ceux portant sur l'évaluation de la fonction pulmonaire incluaient des comparaisons prédéterminées des données regroupées pour TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg) et l'association furoate de fluticasone-vilantérol (100 mcg/25 mcg et 200 mcg/25 mcg).

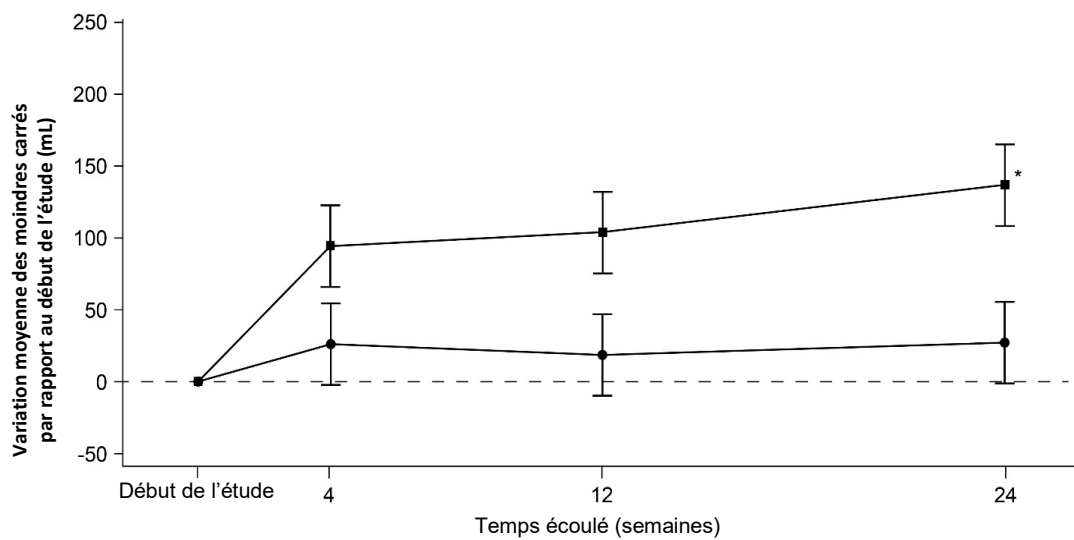
Fonction pulmonaire : La variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la semaine 24 (principal paramètre d'évaluation de l'efficacité) a révélé des améliorations statistiquement significatives de la fonction pulmonaire avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg, comparativement à l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 mcg/25 mcg et à l'association furoate de fluticasone/vilantérol à 200 mcg/25 mcg, respectivement (voir le [Tableau 14](#), la [Figure 6](#) et la [Figure 7](#)).

Tableau 14 Variation moyenne des moindres carrés du VEMS minimal entre le début de l'étude et la semaine 24

VEMS minimal (mL)	FF-VI à 100 mcg/25 mcg (n = 407)	TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (n = 406)	FF-VI à 200 mcg/25 mcg (n = 406)	TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg (n = 408)
Moyenne des moindres carrés	2 048	2 157	2 099	2 191
Variation moyenne des moindres carrés (É.T.)	24 (15,7)	134 (15,5)	76 (15,6)	168 (15,5)
TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg vs FF-VI à 100 mcg/25 mcg	Référence	110	—	—
Différence		66, 153		
IC à 95 %		$p < 0,001$		
TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg vs FF-VI à 200 mcg/25 mcg	—	—	Référence	92
Différence				49, 135
IC à 95 %				$p < 0,001$
Valeur de p				

É.T. = écart-type; FF-VI = furoate de fluticasone-vilantérol; IC = intervalle de confiance; n = nombre de patients en intention de traiter; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

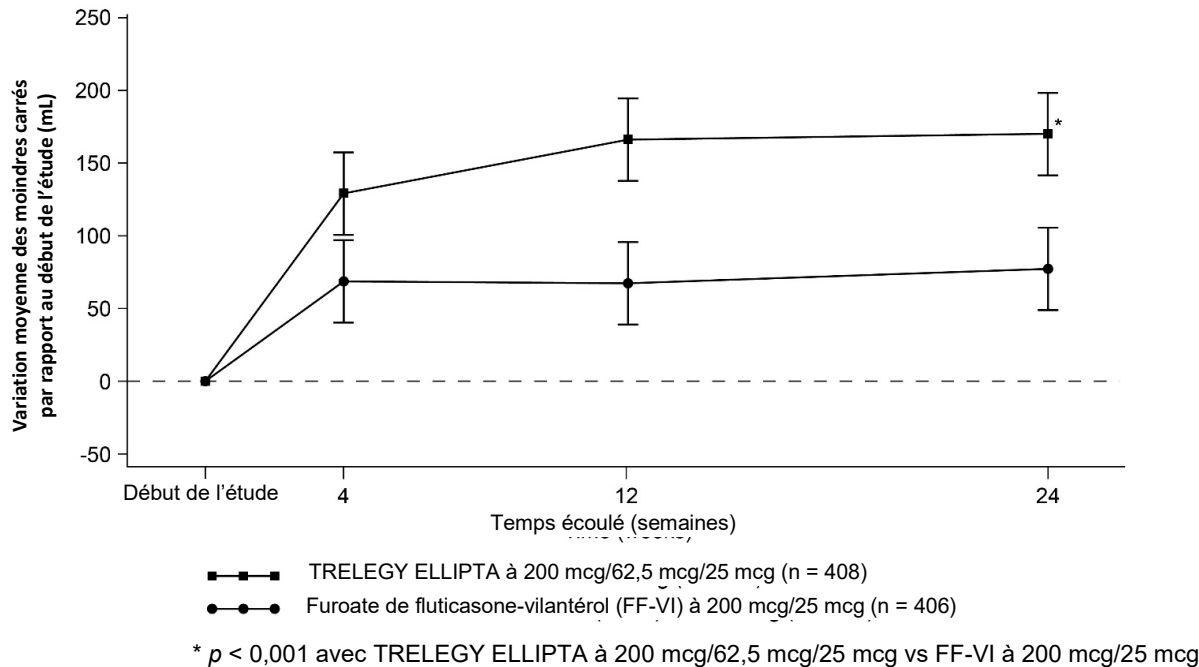
Figure 6 Variation moyenne des moindres carrés du VEMS minimal (mL) entre le début de l'étude et la semaine 24 avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg



■ TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg (n = 406)
● Furoate de fluticasone-vilantérol (FF-VI) à 100 mcg/25 mcg (n = 407)

* $p < 0,001$ avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg vs FF-VI à 100 mcg/25 mcg

Figure 7 Variation moyenne des moindres carrés du VEMS minimal (mL) entre le début de l'étude et la semaine 24 avec TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg



La variation du VEMS 3 heures après la dose, par rapport au début de l'étude, corroborait les résultats observés pour le principal paramètre d'évaluation, des améliorations ayant été rapportées avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et avec TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg, comparativement à l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 mcg/25 mcg et à l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg, respectivement.

Exacerbations : Les exacerbations de l'asthme modérées/sévères ont été évaluées pendant les 52 semaines de la période de traitement en fonction de la durée variable du traitement (de 24 semaines à 52 semaines, où 39 % des sujets ont été traités pendant 36 semaines et 19 % des sujets ont été traités pendant 52 semaines). Une exacerbation modérée de l'asthme était définie comme une détérioration des symptômes de l'asthme ou de la fonction pulmonaire, ou une augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur de secours nécessitant une modification temporaire du traitement de l'asthme (p. ex., augmentation de la dose de CSI), mais qui ne répondait pas aux critères pour une exacerbation sévère. Une exacerbation sévère de l'asthme était définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde à action générale (ou l'augmentation au moins du double de la dose d'entretien) pendant un minimum de 3 jours, ou comme une hospitalisation ou une visite à l'urgence en raison de l'asthme ayant nécessité l'utilisation d'un corticostéroïde à action générale.

Dans l'analyse des données regroupées, le taux annualisé d'exacerbations modérées/sévères (principal paramètre d'évaluation secondaire) était inférieur avec TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg), comparativement à l'association furoate de fluticasone-vilantérol (100 mcg/25 mcg et 200 mcg/25 mcg) (réduction du taux de 13 %; IC à 95 % : -5,2, 28,1).

Dans des analyses descriptives des données non regroupées, les taux annualisés moyens d'exacerbations modérées/sévères étaient de 0,68 et de 0,55 avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et avec TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg, respectivement. Les taux annualisés moyens d'exacerbations modérées/sévères étaient de 0,87 et de 0,57 avec l'association furoate de fluticasone-

vilantérol à 100 mcg/25 mcg et avec l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg, respectivement.

Les exacerbations sévères de l'asthme ont aussi été évaluées comme autre paramètre. Une analyse descriptive des données regroupées n'a montré aucune différence quant au taux annualisé moyen d'exacerbations sévères entre TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg) et l'association furoate de fluticasone-vilantérol (100 mcg/25 mcg et 200 mcg/25 mcg) (réduction du taux de 2,6 %; IC à 95 % : -26,2, 24,9). Dans des analyses descriptives des données non regroupées, les taux annualisés moyens d'exacerbations sévères étaient de 0,41 et 0,23 avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg, respectivement. Les taux annualisés moyens d'exacerbations sévères étaient de 0,38 et 0,26 avec l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 mcg/25 mcg et l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg, respectivement.

Questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (ACQ) : La variation moyenne du score au questionnaire ACQ-7 à la semaine 24 par rapport au score initial (l'analyse des données regroupées était un paramètre d'évaluation secondaire) a été similaire dans tous les groupes de traitement. Selon une analyse descriptive des données non regroupées, le taux de répondants au questionnaire ACQ-7 à la semaine 24 déterminé comme autre paramètre d'évaluation a été de 62 % avec TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg comparativement à 52 % avec l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 mcg/25 mcg, et de 64 % avec TRELEGY ELLIPTA à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg comparativement à 58 % avec l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie chez l'animal : Les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec le furoate de fluticasone, l'uméclidinium ou le vilantérol au cours des études non cliniques ont été ceux qui sont typiquement associés aux glucocorticoïdes, aux antagonistes des récepteurs muscariniques ou aux agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques. L'administration concomitante de furoate de fluticasone, d'uméclidinium et de vilantérol à des chiens ne s'est pas traduite par de nouveaux effets toxiques d'importance ni par une intensification notable des anomalies prévues avec le furoate de fluticasone, l'uméclidinium ou le vilantérol utilisé seul.

Cancérogénicité : Le furoate de fluticasone n'a pas été génotoxique au cours d'une série d'études standard, et n'a pas été carcinogène au cours d'études longitudinales sur son inhalation chez des rats ou des souris à des expositions (ASC) 0,6 ou 1,3 fois supérieures, respectivement, à celles observées avec le furoate de fluticasone à 200 mcg chez l'être humain.

L'uméclidinium n'a pas été génotoxique au cours d'une série d'études standard, et n'a pas été carcinogène au cours d'études longitudinales sur son inhalation chez des souris ou des rats à des expositions au moins 20 ou 17 fois supérieures, respectivement, à l'exposition clinique produite par l'uméclidinium à 62,5 mcg chez l'être humain, d'après l'ASC.

Les études de toxicité génétique indiquent que le vilantérol ne représente pas un risque génotoxique pour l'être humain. Au cours des 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 0,9 ou de 22 fois, respectivement, l'exposition clinique associée au vilantérol à 25 mcg chez l'être humain, d'après l'ASC.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Ni le furoate de fluticasone, ni l'uméclidinium, ni le vilantérol n'ont eu d'effet nocif sur la fertilité des mâles ou des femelles chez les rats.

Le furoate de fluticasone n'a pas été tératogène chez les rats ni chez les lapins, mais a retardé le développement chez les rats et causé l'avortement chez les lapines à des doses inhalées toxiques pour les mères. Aucun effet sur le développement n'a été noté chez les rats à des expositions 3,0 fois supérieures à l'exposition clinique résultant d'une dose de 200 mcg chez l'être humain, d'après l'ASC. Le furoate de fluticasone n'a pas eu d'effet nocif sur le développement pré- ou postnatal chez les rats.

L'uméclidinium n'a pas été tératogène chez les rats ni chez les lapins. Au cours d'une étude prénatale et postnatale, l'administration d'uméclidinium 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 mcg/kg/j (environ 61 fois l'exposition clinique produite par l'uméclidinium à 62,5 mcg chez l'être humain, d'après l'ASC), ainsi qu'une faible diminution du poids corporel de leurs petits avant le sevrage.

Le vilantérol n'a pas été tératogène chez les rats. Au cours d'études sur son inhalation chez les lapins, le vilantérol a causé des effets semblables à ceux observés avec d'autres bêta₂-agonistes (fente palatine, rétraction des paupières, fusion des sternèbres et rotation anormale/flexion des membres). Lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée, il n'a provoqué aucun effet à des expositions 62 fois supérieures à l'exposition clinique associée à une dose de 25 mcg 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.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

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

ANORO ELLIPTA (poudre sèche pour inhalation par voie orale, 62,5 mcg/25 mcg d'uméclidinium [sous forme de bromure]/vilantérol [sous forme de trifénatate]), numéro de contrôle 268656, monographie, GlaxoSmithKline Inc. (8 mars 2023)

INCRUSE ELLIPTA (poudre sèche pour inhalation par voie orale, 62,5 mcg d'uméclidinium [sous forme de bromure]), numéro de contrôle 222505, monographie, GlaxoSmithKline Inc. (22 septembre 2020)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PR TRELEGY ELLIPTA

furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol en poudre sèche pour inhalation orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre TRELEGY 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 de TRELEGY ELLIPTA.

Pour quoi utilise-t-on TRELEGY ELLIPTA?

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) :

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg est utilisé chez les adultes pour le traitement prolongé d'une maladie des poumons appelée maladie pulmonaire obstructive chronique ou MPOC, qui englobe la bronchite chronique et l'emphysème. TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg est employé chez les patients dont la maladie n'est pas traitée adéquatement par d'autres associations médicamenteuses (CSI-BALA ou AMLA-BALA).

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg est la seule teneur indiquée pour le traitement de la MPOC.

Les personnes atteintes de MPOC risquent aussi de présenter des « poussées », appelées exacerbations, durant lesquelles leurs symptômes s'aggravent. Si vous avez déjà eu des exacerbations, TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg peut aider à soulager les symptômes lorsqu'ils apparaissent.

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.

Asthme :

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg) est utilisé pour le traitement prolongé de l'asthme chez les personnes âgées de 18 ans ou plus dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé par la prise d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) et d'une dose moyenne ou élevée d'un corticostéroïde en inhalation (CSI).

L'asthme survient lorsque les muscles qui entourent les petites ramifications des voies respiratoires se resserrent (bronchoconstriction) et deviennent enflés et irrités (inflammation). Les symptômes de l'asthme vont et viennent, et comprennent l'essoufflement, la respiration sifflante, la sensation de serrement à la poitrine et la toux.

TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg sont les teneurs indiquées pour le traitement de l'asthme.

Comment TRELEGY ELLIPTA agit-il?

TRELEGY ELLIPTA contient 3 ingrédients actifs : le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol.

- Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde en inhalation (CSI). Il réduit l'inflammation des voies respiratoires situées à l'intérieur des poumons, ce qui peut atténuer les problèmes respiratoires en présence de MPOC et d'asthme, et aide à prévenir les exacerbations de la MPOC. Les corticostéroïdes contribuent également à prévenir les crises d'asthme.

- L'uméclidinium est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et le vilantérol est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA). Ces 2 médicaments agissent ensemble pour favoriser l'ouverture et la relaxation des muscles des voies respiratoires, et faciliter le passage de l'air dans les poumons lors de l'inspiration et de l'expiration.

À l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de guérir la MPOC ou l'asthme, mais TRELEGY ELLIPTA peut aider à en maîtriser les symptômes. Par conséquent, il est important que vous continuiez à prendre TRELEGY ELLIPTA avec régularité, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de TRELEGY ELLIPTA?

Ingrédients médicinaux : furoate de fluticasone, uméclidinium (sous forme de bromure) et vilantérol (sous forme de trifénatate)

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

TRELEGY ELLIPTA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre sèche inhalée par la bouche au moyen de l'inhalateur ELLIPTA. Chaque dose contient 100 ou 200 microgrammes (mcg) de furoate de fluticasone, 62,5 mcg d'uméclidinium et 25 mcg de vilantérol.

TRELEGY ELLIPTA est offert en 2 formats, permettant 14 ou 30 inhalations par inhalateur ELLIPTA.

Ne pas utiliser TRELEGY ELLIPTA :

- pour soulager des symptômes soudains et sévères de MPOC (essoufflement ou respiration sifflante survenant brusquement) ou d'asthme (essoufflement, respiration sifflante, sensation de serrement à la poitrine et toux). **TRELEGY ELLIPTA n'est pas un médicament de secours en inhalation et il ne doit pas être employé pour obtenir un soulagement rapide des symptômes de MPOC ou d'asthme.** En cas d'exacerbations soudaines de MPOC ou de crises d'asthme, il faut absolument que vous utilisiez un médicament de secours administré en inhalation. Gardez ce médicament de secours à portée de la main en tout temps;
- si vous êtes allergique au furoate de fluticasone, à l'uméclidinium, au vilantérol ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce produit;
- si vous avez une allergie au lactose ou une allergie sévère aux protéines du lait;
- si vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRELEGY 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 une maladie du foie, car vous risquez davantage d'éprouver des effets secondaires. Si vous présentez une maladie du foie modérée ou sévère, votre professionnel de la santé limitera votre dose de TRELEGY ELLIPTA à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, 1 fois par jour;
- avez des problèmes cardiaques, comme des battements de cœur rapides ou irréguliers ou une anomalie des signaux électriques du cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- faites de l'hypertension artérielle;
- avez des problèmes oculaires comme une pression accrue dans les yeux, un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres changements de la vision;
- avez des problèmes avec votre prostate ou votre vessie ou des difficultés à uriner;
- avez déjà eu du muguet ou une infection à levures dans la bouche;
- avez déjà eu des convulsions;

- avez des problèmes ou une maladie de la glande thyroïde;
- êtes diabétique;
- avez déjà dû cesser de prendre un autre médicament pour soulager vos difficultés respiratoires parce que vous y étiez allergique ou parce qu'il vous causait des problèmes;
- prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- avez un problème avec votre système immunitaire;
- êtes allergique à des aliments ou à des médicaments;
- avez un taux de potassium dans le sang qui est bas;
- avez déjà eu l'herpès oculaire ou des infections tuberculeuses, ou avez tout autre type d'infection virale, bactérienne, fongique (à levures) ou parasitaire;
- êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. Votre professionnel de la santé soupèsera les bienfaits escomptés du traitement pour vous et les risques pour le fœtus;
- allaitez. On ignore si TRELEGY ELLIPTA peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Lorsque les BALA sont utilisés seuls, en l'absence d'un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme. TRELEGY ELLIPTA renferme à la fois un CSI et un BALA. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont employés ensemble, il n'y a pas de risque significativement accru d'hospitalisations et de décès attribuables à des problèmes d'asthme.

TRELEGY ELLIPTA ne soulage pas les symptômes soudains. Ayez toujours sous la main un inhalateur de secours pour traiter les symptômes qui apparaissent soudainement. Si vous n'avez pas de médicament de secours en inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

Si vous ne prenez plus de corticostéroïdes par voie orale, vous devriez porter sur vous une carte d'avertissement indiquant que vous pourriez avoir besoin d'une corticothérapie d'appoint durant des périodes de stress ou pendant une exacerbation de votre MPOC ou de votre asthme.

Les personnes qui prennent des médicaments comme TRELEGY ELLIPTA pendant longtemps sont plus vulnérables :

- aux fractures osseuses;
- à la fragilité des os (ostéoporose; hausse du risque d'os fracturés).

Il faut donc être très prudent pour éviter le moindre accident, notamment les chutes. Votre professionnel de la santé pourrait évaluer votre densité minérale osseuse (DMO) avant que vous commenciez à prendre TRELEGY ELLIPTA et de façon périodique pendant le traitement.

Pendant le traitement par TRELEGY ELLIPTA, vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes atteintes de la rougeole ou de la varicelle. Le cas échéant, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.

Les médicaments comme TRELEGY ELLIPTA peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

- des cataractes : opacification du cristallin, vision trouble et douleur oculaire;
- le glaucome : hausse de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur oculaire, apparition de halos autour d'objets lumineux ou colorés, rougeur des yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vue;
- la chorioretinopathie séreuse centrale : vision trouble ou autres changements de la vision.

Communiquez avec votre professionnel de la santé sans attendre si vous présentez des problèmes aux yeux ou de vision. Vous devriez subir un examen de la vue périodiquement.

Exacerbation de la MPOC :

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, avertissez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Ils peuvent indiquer une exacerbation de la 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 médicament de secours plus souvent que d'habitude
- Efficacité moindre de votre médicament de secours pour soulager vos symptômes

Pneumonie :

Les patients atteints de MPOC risquent davantage de faire une pneumonie (infection des poumons). Les médicaments comme TRELEGY ELLIPTA peuvent aussi augmenter le risque de pneumonie. Votre risque est encore plus élevé si vous fumez, si vous avez déjà eu une pneumonie ou si votre poids est insuffisant. Les symptômes de la pneumonie et ceux des exacerbations de la MPOC sont souvent similaires. Il est donc important de consulter votre professionnel de la santé immédiatement si vous pensez que vous avez une infection, puisque la moindre infection pulmonaire doit être traitée sans attendre. Votre professionnel de la santé pourrait également vous recommander de vous faire vacciner contre la grippe chaque année.

Crise d'asthme :

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, avertissez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Ils peuvent indiquer une crise d'asthme ou une aggravation de votre état.

- Intensification inhabituelle de l'essoufflement, de la respiration sifflante, de la sensation de serrement à la poitrine ou de la toux
- Réveil la nuit avec une sensation de serrement à la poitrine, une respiration sifflante ou un essoufflement
- Nécessité d'utiliser votre médicament de secours plus souvent que d'habitude
- Efficacité moindre de votre médicament de secours pour soulager vos symptômes

Conduite automobile et utilisation de machines :

TRELEGY ELLIPTA peut causer des maux de tête et une vision trouble, ce qui pourrait nuire à votre capacité de conduire une voiture et d'utiliser des machines. Faites preuve de prudence si vous conduisez et utilisez des machines tant que vous ne savez pas comment vous répondez à TRELEGY ELLIPTA.

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 TRELEGY ELLIPTA :

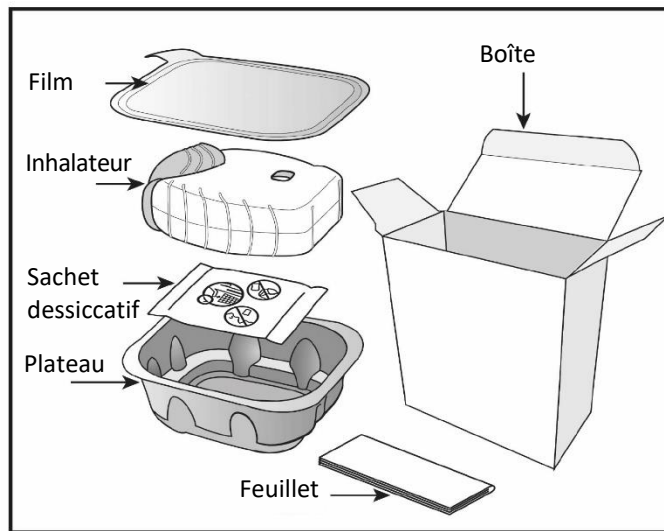
- d'autres médicaments qui contiennent un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) (p. ex., le salmétérol, le fumarate de formotérol, l'indacatérol ou l'olodatérol) ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) (p. ex., le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium ou l'uméclidinium). Demandez à votre professionnel de la santé de vous indiquer si vos autres médicaments contiennent un BALA ou un AMLA;
- le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole utilisés pour traiter les infections fongiques;
- les médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH/le sida (p. ex., le ritonavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir, l'atazanavir, les produits contenant du cobicistat);
- la clarithromycine utilisée pour traiter les infections bactériennes;

- les bêtabloquants utilisés pour abaisser la pression artérielle (p. ex., le propranolol) ou pour traiter d'autres problèmes cardiaques ou oculaires (p. ex., le timolol);
- les médicaments qui réduisent la concentration de potassium dans votre sang (c.-à-d. les diurétiques, qui stimulent l'excrétion d'urine) et qui sont employés pour abaisser la pression artérielle;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (c.-à-d. les antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase).

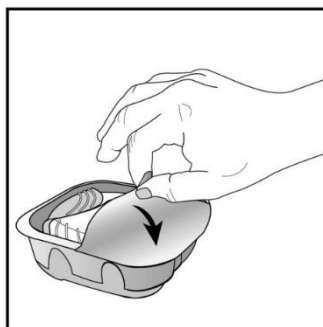
À propos de l'inhalateur de TRELEGY ELLIPTA :

L'inhalateur ELLIPTA est le dispositif avec lequel votre médicament est administré.

La boîte de l'inhalateur ELLIPTA contient :

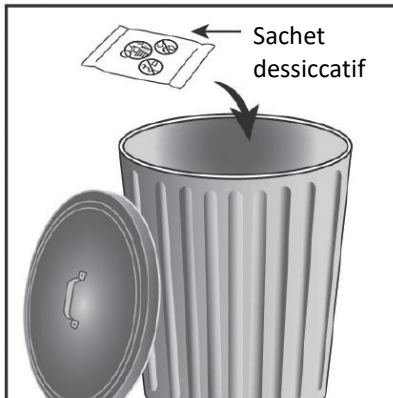


L'inhalateur ELLIPTA en plastique est emballé dans un plateau recouvert d'un film d'aluminium pelable. **Ne retirez pas le film d'aluminium avant d'être prêt à utiliser l'inhalateur.** Retirez le film pour accéder au plateau.



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**

dans les ordures ménagères 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 beige 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.

Couvercle

Chaque fois que vous ouvrez le couvercle, vous préparez une dose de médicament.

Compteur de doses

Il indique le nombre de doses qu'il reste dans l'inhalateur.

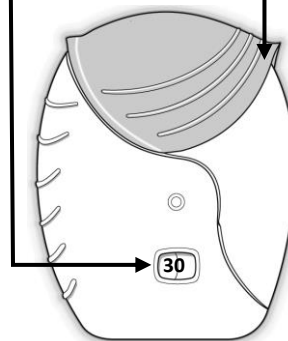
Le compteur de doses d'un inhalateur qui n'a pas encore servi indique exactement 30 doses (14 dans le cas des échantillons et des inhalateurs destinés aux hôpitaux).

Ce nombre baisse de 1 chaque fois que vous ouvrez le couvercle.

Lorsqu'il restera moins de 10 doses, la moitié du compteur de doses sera en rouge.

Une fois que vous aurez pris la dernière dose, **la moitié du compteur de doses sera en rouge et le chiffre 0 sera affiché**, signe que votre inhalateur est vide.

Par la suite, si vous ouvrez le couvercle, les deux parties du compteur de doses seront affichées en rouge.



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 prendre TRELEGY ELLIPTA :

- TRELEGY ELLIPTA doit être pris seulement par inhalation orale.
- Prenez TRELEGY ELLIPTA en respectant toujours à la lettre les recommandations de votre professionnel de la santé.
- TRELEGY ELLIPTA doit être pris une fois par jour, environ à la même heure chaque jour.
- Rincez-vous la bouche avec de l'eau après avoir pris TRELEGY ELLIPTA. N'avalez pas l'eau après le rinçage.
- Il est important que vous continuiez à prendre TRELEGY ELLIPTA avec régularité, même si vous vous sentez bien et que vous ne présentez pas de symptômes.
- Ne cessez pas de prendre TRELEGY ELLIPTA sans consulter votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas TRELEGY ELLIPTA plus d'une fois par période de 24 heures.

Si vous avez de la difficulté à utiliser TRELEGY ELLIPTA ou si vous avez le moindre doute sur la façon ou le moment de vous en servir, consultez votre professionnel de la santé.

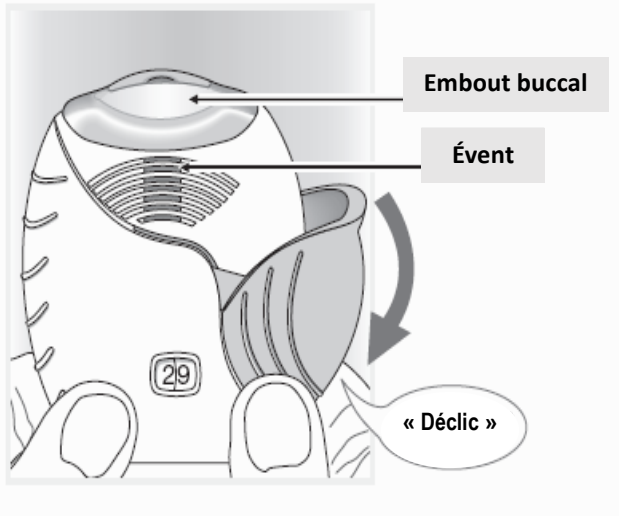
Veuillez suivre les étapes suivantes pour utiliser votre inhalateur ELLIPTA : **OUVRIR, INHALER et FERMER**. Le mode d'emploi fourni ci-après convient aussi bien aux inhalateurs ELLIPTA de 30 que de 14 doses.

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 beige 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.*

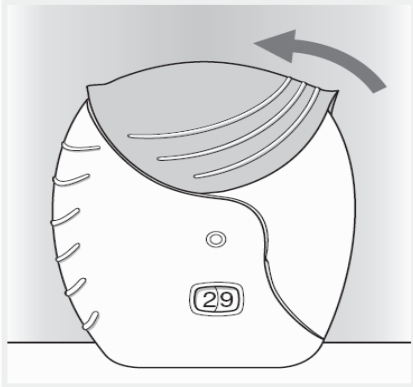


Pour que vous puissiez inhaler le médicament, vos lèvres doivent épouser la forme de l'embout buccal.
Ne bloquez pas l'évent avec vos doigts.

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.

4. Rincez votre bouche avec de l'eau. **N'avalez pas l'eau.**



Dose habituelle :

- **Dose habituelle chez les adultes atteints de MPOC :**
TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg) : une inhalation une fois par jour, par la bouche.
- **Dose habituelle chez les adultes atteints d'asthme :**
TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg) ou TRELEGY ELLIPTA (200 mcg/62,5 mcg/25 mcg) : une inhalation une fois par jour, par la bouche.
 - Votre professionnel de la santé déterminera la dose qu'il vous faut d'après la gravité de votre asthme et la présence d'une maladie du foie.
 - Votre professionnel de la santé devrait réévaluer votre état régulièrement pour s'assurer que vous prenez la dose qui vous convient.
 - Votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose permettant de maîtriser vos symptômes.

Si vous avez une maladie du foie, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire la teneur la plus faible de TRELEGY ELLIPTA (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg).

Ne dépassez pas la dose recommandée et ne modifiez pas votre dose à moins que votre professionnel de la santé vous ait demandé de le faire.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRELEGY 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 par inadvertance une dose trop élevée de TRELEGY ELLIPTA (c.-à-d. une dose plus forte que celle prescrite par votre professionnel de la santé), 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.

Si vous vous rendez compte que vous prenez depuis un bon bout de temps une dose de TRELEGY ELLIPTA plus élevée que celle qui vous avait été prescrite, consultez votre professionnel de la santé.

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 TRELEGY ELLIPTA?

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

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Infection du nez, des sinus ou de la gorge;
- Inflammation des sinus;
- Inflammation des poumons (bronchite);
- Infection des voies respiratoires supérieures;
- Démangeaisons, écoulement ou congestion du nez;
- Grippe (influenza);
- Rhume;
- Maux de tête;
- Toux;
- Besoin fréquent d'uriner et douleur au moment d'uriner (signes possibles d'une infection urinaire);
- Douleurs articulaires;
- Maux de dos;
- Plaques en saillie et douloureuses dans la bouche ou la gorge causées par une infection fongique (*candidose*). Se rincer la bouche avec de l'eau immédiatement après avoir utilisé TRELEGY ELLIPTA peut aider à prévenir cet effet secondaire;
- Douleur dans l'arrière-bouche et la gorge;
- Constipation;
- Sécheresse de la bouche;
- Enrouement;
- Altération du goût;
- Anxiété;
- Tremblements;
- Spasmes musculaires.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Pneumonie (infection des poumons) : fièvre ou frissons, augmentation de la production de mucus, changement de couleur du mucus, intensification de la toux ou aggravation des difficultés respiratoires		✓	
Muguet (infection à levures) : plaques blanches dans la bouche et/ou sur la langue, mal de gorge		✓	
PEU COURANT			
Battements cardiaques rapides ou irréguliers		✓	
Ostéoporose (os amincis ou fragiles) : Les personnes en santé qui, normalement, ne se casseraient pas un os, peuvent ressentir soudainement de la douleur à un endroit ou l'autre du corps, notamment au poignet, dans la colonne vertébrale ou à la hanche. Il pourrait s'agir d'un os fracturé.		✓	
Troubles oculaires : baisse de la vue ou élévation ou aggravation de la pression dans les yeux (signes possibles de glaucome), douleur aux yeux, vision trouble		✓	
RARE			
Réactions allergiques : éruption ou rougeur de la peau, urticaire, enflure, parfois du visage ou de la bouche (œdème de Quincke), respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou d'étourdissement (pouvant mener à une chute ou à une perte de conscience)			✓
Difficulté à uriner : difficulté ou douleur lorsque vous urinez, miction (besoin d'uriner) fréquente, miction en faible jet ou gouttes		✓	
Hyperglycémie (hausse de la glycémie) : augmentation de la sensation de soif, miction		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
fréquente, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bronchospasme (difficultés respiratoires soudaines) : serrement dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'inhalation de TRELEGY ELLIPTA.			✓

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 TRELEGY ELLIPTA à une température dépassant 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 TRELEGY 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.

Pour en savoir plus sur TRELEGY 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 : 12 septembre 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.