

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Excipient à effet notoire :

Chaque dose délivrée contient approximativement 12,5 mg de lactose (sous forme monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

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

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

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

*Adultes*

La dose recommandée est une inhalation de bromure d'umeclidinium une fois par jour.

Incruse doit être administré une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est une inhalation de bromure d'umeclidinium une fois par jour.

*Populations spécifiques*

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale

(voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

Incruse est destiné à une utilisation par inhalation exclusivement.

Instructions pour l'utilisation :

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

L'inhalateur Ellipta contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi.

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

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

Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position «fermé».

La date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. Cette date est déterminée à compter de 6 semaines après l'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée dès sa première ouverture.

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

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

#### **a) Préparer une dose**

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

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

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le «clic», il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien.

#### **b) Comment prendre le médicament**

Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur.

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

- Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.

Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût même si l'inhalateur est utilisé correctement.

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

#### c) **Fermer l'inhalateur**

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

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Asthme

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

#### Bronchospasme paradoxal

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

#### Aggravation de la maladie

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

#### Effets cardiovasculaires

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

#### Activité anti-muscarinique

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

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (déficit rare en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

##### Autres anti-muscariniques

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

##### Interactions métaboliques ou avec les transporteurs

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

Le bromure d'umeclidinium est un substrat du transporteur glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique du bromure d'umeclidinium à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Aucun effet du vérapamil n'a été observé sur la  $C_{max}$  du bromure d'umeclidinium. Une augmentation de l'ASC de l'umeclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration du vérapamil. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque le bromure d'umeclidinium est administré de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

##### Autres médicaments de la BPCO

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

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

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

L'administration du bromure d'umeclidinium aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

### Allaitement

L'excrétion du bromure d'umeclidinium dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu.

La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Incruse devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bromure d'umeclidinium sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet du bromure d'umeclidinium sur la fertilité.

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

Le bromure d'umeclidinium n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec Incruse ont été la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures.

### Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance du bromure d'umeclidinium a été évalué chez 1663 patients présentant une BPCO ayant reçu des doses de 55 microgrammes ou plus pendant au maximum un an. Ce nombre inclut 576 patients ayant reçu la dose recommandée de 55 microgrammes une fois par jour.

Les fréquences des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des incidences brutes observées dans quatre études d'efficacité et dans l'étude de tolérance à long terme (ayant inclus 1412 patients traités par du bromure d'umeclidinium).

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente ( $\geq 1/10$ ) ; fréquente ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquente ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Pharyngite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : rash, urticaire et prurit	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections oculaires	Glaucome	Indéterminée
	Vision trouble	Indéterminée
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Rythme idioventriculaire accéléré	Peu fréquent
	Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Extrasystoles supraventriculaires Tachycardie	Peu fréquent Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinaux	Constipation Sécheresse buccale	Peu fréquent Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie	Indéterminée Indéterminée

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

#### **4.9 Surdosage**

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

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

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

( $p < 0,001^*$ ) à 24 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie au cours de la durée d'administration d'Incruse.

### *Électrophysiologie cardiaque*

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

### Efficacité clinique

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

Etudes pivots d'efficacité :

#### *Effets sur la fonction pulmonaire*

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

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

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

<b>Traitement avec Incruse 55 µg</b>	<b>Etude de 12 semaines Différence entre les traitements<sup>1</sup> Intervalle de confiance à 95% valeur p</b>	<b>Etude de 24 semaines Différence entre les traitements<sup>1</sup> Intervalle de confiance à 95% valeur p</b>
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

µg = microgrammes

<sup>1</sup>Moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95%)

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

Dans l'étude pivot de 24 semaines, une amélioration plus importante de la moyenne ajustée du VEMS

mesuré dans les 6 heures suivant la prise du traitement a été mise en évidence à 24 semaines par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (150 ml,  $p < 0,001^1$ ).

#### *Résultats sur les symptômes*

##### *Dyspnée :*

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

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

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

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

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

#### *Exacerbations de la BPCO*

Dans l'étude de 24 semaines, Incruse a diminué le risque d'exacerbation de la BPCO comparativement au placebo (analyse du délai avant la première exacerbation ; rapport de risque (Hazard Ratio) de 0,6,  $p = 0,035^2$ ).

La probabilité de survenue d'une exacerbation chez les patients recevant Incruse était de 8,9% à la semaine 24 comparativement à 13,7% avec le placebo. Ces études n'ont pas été conçues spécifiquement pour évaluer l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients sortaient de l'étude en cas d'exacerbation.

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

Dans l'étude de 12 semaines, Incruse a entraîné une diminution statistiquement significative de l'utilisation de salbutamol comme médicament de secours par rapport au placebo (en moyenne, réduction de 0,7 bouffées par jour au cours des semaines 1-12,  $p = 0,025$ ) et a été associé à un pourcentage plus élevé de jours sans médicament de secours (en moyenne 46,3 %) comparativement

---

<sup>1</sup>Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.

<sup>2</sup> Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.

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

#### *Etudes d'efficacité*

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

Les améliorations de la fonction pulmonaire se sont accompagnées d'une diminution du recours au salbutamol pendant les semaines 1 à 12 par rapport au groupe placebo/FF/VI (- 0,4 bouffées par jour IC 95 % [-0,7 ; -0,2] (p<0,001) et -0,3 bouffées par jour IC 95 % [-0,5 ; -0,1] (p=0,003)). Néanmoins, les améliorations du score SGRQ à la semaine 12 n'étaient pas statistiquement significatives (200109) ni cliniquement pertinentes (200109 et 200110). La durée limitée des études et le nombre réduit d'épisodes d'exacerbation ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'effet d'Incruse sur les exacerbations de BPCO.

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

#### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration par voie inhalée du bromure d'umeclidinium à des volontaires sains, la  $C_{max}$  a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du bromure d'umeclidinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'umeclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

### Distribution

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

### Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'umeclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le bromure d'umeclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs

métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

### Élimination

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

### Caractéristiques dans des populations particulières de sujets ou de patients

#### *Patients âgés*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Autres populations particulières*

Une analyse de pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du bromure d'umeclidinium en fonction de l'âge, de la race, du sexe, de l'utilisation de corticoïdes inhalés ou du poids. Une étude conduite chez des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'exposition systémique au bromure d'umeclidinium.

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

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

#### Toxicité sur la reproduction

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Conserver l'inhalateur dans la barquette scellée afin de le protéger de l'humidité et ne le retirer qu'au moment de la première utilisation.

A utiliser dans les 6 semaines suivant la première ouverture de la barquette.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps gris, d'un couvercle vert clair et d'un compteur de doses, il est conditionné dans une barquette en aluminium contenant un sachet dessiccant. La barquette est scellée avec un opercule détachable.

L'inhalateur contient deux plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium laminées de 7 ou 30 doses.

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

Boîte contenant un inhalateur de 30 doses.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 4.2.

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

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford,  
Middlesex  
TW8 9GS  
Royaume-Uni

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

2883041

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

Date de première autorisation : 16 Mai 2017

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

25 Mai 2017.