

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rolufta Ellipta 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

Chaque dose délivrée contient approximativement 12,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Le traitement doit être administré chaque jour à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est une inhalation de bromure d'umécldinium une fois par jour.

Populations spécifiques

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Utilisation par inhalation exclusivement.

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

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

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

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

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

Instruction pour l'utilisation

a) Préparer une dose

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

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

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

b) Comment prendre le médicament

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

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

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

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

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

c) Fermer l'inhalateur

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

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

Bronchospasme paradoxal

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

Aggravation de la maladie

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

Effets cardiovasculaires

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

Activité anti-muscarinique

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

Teneur en lactose

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

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

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

Autres anti-muscariniques

L'administration concomitante du bromure d'umécridinium 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'umécridinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique du bromure d'umécridinium 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'umécridinium administré à une dose 4 fois plus élevée que la dose thérapeutique. Une augmentation de l'ASC du bromure d'umécridinium 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'umécridinium. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue lorsque le bromure d'umécridinium 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'umécridinium 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'umécridinium 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'umécridinium. Une augmentation de l'ASC de l'umécridinium 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'umécridinium 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'umécridinium 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'interaction médicamenteuse.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du bromure d'umécridinium 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'umécridinium 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'umécridinium dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu.

La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le médicament 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 donnée sur les effets du bromure d'uméclidinium sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet du bromure d'uméclidinium sur la fertilité.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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 Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire Sinusite Pharyngite	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : rash, urticaire et prurit Réactions anaphylactiques	Peu fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalée Dysgueusie Vertiges	Fréquent Peu fréquent Indéterminée
Affections oculaires	Douleur oculaire Glaucome Vision trouble Augmentation de la pression intraoculaire	Rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Fibrillation auriculaire Rythme idioventriculaire accéléré Tachycardie supraventriculaire Extrasystoles supraventriculaires	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation Sécheresse buccale	Fréquent Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie	Indéterminée Indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude de phase III conduite sur une durée de 6 mois (étude DB2113373), le bromure d'uméclidinium, 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 de bromure d'umécridinium.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'umécridinium 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'umécridinium 500 microgrammes une fois par jour pendant 10 jours, aucun effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QT (après correction par la méthode de Fridericia), ou sur la fréquence cardiaque, n'a été observé.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique du bromure d'umécridinium, 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'umécridinium 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 de bromure d'umécridinium 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 du bromure d'umécridinium comparativement au placebo ont été mis en évidence après le premier jour de traitement dans les deux études et ont été maintenus au cours des périodes de traitement de 12 et 24 semaines.

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

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

Traitement avec le bromure d'umécridinium 55 µg	Etude de 12 semaines Différence entre les traitements¹ Intervalle de confiance à 95% valeur p	Etude de 24 semaines Différence entre les traitements¹ Intervalle de confiance à 95% valeur p
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

µg = microgrammes

¹Moyenne 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

*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.

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

Résultats sur les symptômes

Dyspnée

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

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

Qualité de vie liée à la santé

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

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

Exacerbations de la BPCO

Dans l'étude de 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients présentant une BPCO symptomatique, le bromure d'uméclidinium a réduit de 40% le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO comparativement au placebo (analyse du délai de survenue de la première exacerbation ; rapport de risque (Hazard Ratio) de 0,6 ; IC 95% : [0,4, 1,0] ; ($p = 0,035^\dagger$)).

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

Utilisation de médicaments dits "de secours"

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

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

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

Etudes d'efficacité

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

À la semaine 52, une amélioration statistiquement significative de la variation par rapport à la valeur initiale du VEMS, exprimé en moyenne des moindres carrés a été observée avec le traitement par l'association FF / UMEC / VI par rapport à l'association FF / VI (changement moyen : +94 mL vs -3 mL; différence due au traitement : 97 ml; IC 95 % : [85, 109]; p < 0,001).

Dans deux études de 12 semaines contrôlées contre placebo (200109 et 200110) chez des patients adultes atteints de BPCO, l'ajout de bromure d'uméclidinium 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 de ces deux études et le nombre réduit d'épisodes d'exacerbation ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'effet de bromure d'uméclidinium sur les exacerbations de BPCO.

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

d'uméclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

Distribution

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

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'uméclidinium 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'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination

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

Caractéristiques dans des populations particulières de sujets ou de patients

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique du bromure d'uméclidinium 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'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique

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

Autres populations particulières

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

cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'exposition systémique au bromure d'uméclidinium.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicité sur la reproduction

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

Boîtes contenant un inhalateur de 7 ou 30 doses.
Conditionnement multiple de 90 (3 inhalateurs de 30) doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

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

EU/1/17/1174/001
EU/1/17/1174/002
EU/1/17/1174/003

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

Date de première autorisation : 20 Mars 2017
Date de dernier renouvellement : 7 Janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Soumission du rapport final de l'étude observationnelle de tolérance après autorisation (étude de cohorte) visant à comparer, chez les patients présentant une BPCO, l'incidence des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires identifiés avec Rolufta Ellipta, ainsi que la tolérance, comparativement au tiotropium (étude 201038), selon un protocole approuvé par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).	D'ici Q3 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EXTERIEUR (CONDITIONNEMENT UNITAIRE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rolufta Ellipta 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose
umécldinium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'umécldinium (équivalent à 65 microgrammes de
bromure d'umécldinium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
GlaxoSmithKline Trading Service Limited logo

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

EU/1/17/1174/001
EU/1/17/1174/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rolufta ellipta

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EXTERIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC LE CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rolufta Ellipta 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose
umécldinium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'umécldinium (équivalent à 65 microgrammes de
bromure d'umécldinium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
GlaxoSmithKline Trading Service Limited logo

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

EU/1/17/1174/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rolufta ellipta

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI INTERMÉDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU - CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rolufta Ellipta 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose uméclidinium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée contient 55 microgrammes d'uméclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation, en récipient unidose.
1 inhalateur de 30 doses.
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

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

EU/1/17/1174/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rolufta ellipta

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDES**

OPERCULE EN ALUMINIUM DE LA BARQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rolufta Ellipta 55 µg, poudre pour inhalation
umécliclinium

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

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

ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR

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

Rolufta Ellipta 55 µg, poudre pour inhalation
umécldinium
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après ouverture : 6 semaines
Eliminer le :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7 doses
30 doses

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rolufta Ellipta 55 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose

uméclidinium

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ? :

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

1. Qu'est-ce que Rolufta Ellipta et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Rolufta Ellipta

Rolufta Ellipta contient la substance active bromure d'uméclidinium, qui appartient à un groupe de médicaments appelé *bronchodilatateurs*.

Dans quels cas Rolufta Ellipta est-il utilisé

Ce médicament est utilisé pour le traitement de la *bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)* chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie chronique dans laquelle les voies respiratoires et les alvéoles pulmonaires se détériorent ou se bloquent progressivement, conduisant à des difficultés respiratoires qui s'aggravent lentement au cours du temps. Les difficultés respiratoires s'accompagnent d'un resserrement des muscles autour des voies aériennes, rétrécissant ainsi les voies respiratoires et diminuant le passage de l'air.

Ce médicament empêche la contraction de ces muscles, permettant de faciliter l'entrée et la sortie d'air des poumons. Lorsqu'il est utilisé régulièrement, il permet de contrôler vos difficultés respiratoires et de réduire l'impact de la BPCO sur votre vie de tous les jours.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rolufta Ellipta

N'utilisez jamais Rolufta Ellipta :

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

Si vous pensez être dans le cas décrit ci-dessus, **n'utilisez pas ce médicament** sans l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament :

- si vous avez de l'**asthme** (ne pas utiliser Rolufta Ellipta pour traiter l'asthme)
- si vous avez des **problèmes cardiaques**
- si vous avez un trouble oculaire appelé **glaucome à angle fermé**
- si vous avez une **hypertrophie de la prostate**, des **difficultés à uriner** ou un **blocage au niveau de la vessie**
- si vous avez des **problèmes sévères au niveau du foie**

Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **consultez votre médecin**.

Difficultés respiratoires immédiates

Si vous ressentez une oppression dans la poitrine, si vous tousssez, si vous êtes essoufflé ou si votre respiration est sifflante juste après avoir utilisé l'inhalateur Rolufta Ellipta :

Arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement, car ces symptômes peuvent être ceux d'un trouble grave appelé bronchospasme paradoxal.

Problèmes au niveau des yeux pendant le traitement par Rolufta Ellipta

Si vous ressentez une douleur ou une gêne dans l'œil, une vision temporairement floue, des halos visuels ou des images colorées associés à des yeux rouges pendant le traitement avec Rolufta Ellipta, **arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement**, car il pourrait s'agir d'une crise de glaucome aigu à angle fermé.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Rolufta Ellipta

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

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments de longue durée d'action, similaires à ce médicament, pour des problèmes respiratoires, comme le tiotropium.

N'utilisez pas Rolufta Ellipta ainsi que ces autres médicaments.

Grossesse et allaitement

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

Le passage des composés de Rolufta Ellipta dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez, **vous devez demander l'avis de votre médecin** avant de prendre Rolufta Ellipta.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament ait un impact sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Rolufta Ellipta contient du lactose

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

3. Comment utiliser Rolufta Ellipta

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

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

Ne pas dépasser la posologie prescrite par votre médecin.

Utiliser Rolufta Ellipta régulièrement

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

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

Comment utiliser l'inhalateur

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

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

Si vos symptômes ne s'améliorent pas

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

Si vous avez utilisé plus de Rolufta Ellipta que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement utilisé plus de ce médicament que la posologie prescrite par votre médecin, **demandez immédiatement conseil à votre médecin ou votre pharmacien** car vous pourriez avoir besoin d'une aide médicale. Si cela vous est possible, montrez leur l'inhalateur, l'étui ou cette notice. Vous remarquerez peut-être que votre cœur bat plus vite que d'habitude, que vous avez des troubles visuels, la bouche sèche.

Si vous oubliez d'utiliser Rolufta Ellipta

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

Si vous arrêtez d'utiliser Rolufta Ellipta

Utilisez ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Le traitement n'est efficace que pendant le temps où vous le prenez. N'arrêtez pas votre traitement, sauf si votre médecin vous le conseille, même si vous vous sentez mieux, car vos symptômes pourraient s'aggraver.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Réactions allergiques

Si vous avez un des symptômes suivants après la prise de Rolufta Ellipta, **arrêtez d'utiliser ce médicament et contactez immédiatement votre médecin** :

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

- démangeaison
- éruption cutanée (urticaire) ou rougeur.

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

- respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer
- sensation de faiblesse soudaine ou étourdissement (qui peut entraîner une chute ou une perte de conscience).

Autres effets indésirables :

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

- rythme cardiaque accéléré
- douleur en urinant et envie fréquente d'uriner (il peut s'agir d'une infection urinaire)
- rhume
- infection du nez et de la gorge
- toux
- sensation de pression ou douleur au niveau de la face du visage et du front (il peut s'agir d'une inflammation au niveau des sinus appelée sinusite)
- mal de tête
- constipation.

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

- rythme cardiaque irrégulier
- mal de gorge
- bouche sèche
- éruption cutanée
- sensation du goût anormale.

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

- douleur au niveau de l'œil.

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

- hypertension intraoculaire ayant entraîné des troubles de la vision ou une douleur au niveau de l'œil qui sont des signes évocateurs d'un glaucome
- vision floue
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil
- difficulté à uriner et douleur lors de l'émission d'urine qui peuvent être les signes d'un obstacle au niveau de la vessie ou d'une rétention urinaire.
- vertiges.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rolufta Ellipta

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la barquette et l'inhalateur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rolufta Ellipta

La substance active est l'umécliclidinium (sous forme de bromure).

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

Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Rolufta Ellipta contient du lactose ») et le stéarate de magnésium.

Comment se présente Rolufta Ellipta et contenu de l'emballage extérieur

Rolufta Ellipta se présente sous la forme d'une poudre pour inhalation en récipient unidose.

L'inhalateur Ellipta est un dispositif de couleur grise, en matière plastique, avec un couvercle vert clair et un compteur de doses. Il est conditionné dans une barquette en aluminium avec un couvercle détachable. La barquette contient un sachet dessiccant pour réduire l'humidité dans l'emballage.

La substance active se présente sous forme d'une poudre blanche située dans des plaquettes thermoformées distinctes dans l'inhalateur. Chaque inhalateur contient 7 ou 30 doses.

Rolufta Ellipta est disponible dans des emballages contenant 1 inhalateur et dans des conditionnements multiples comprenant 3 cartons, chacun contenant 1 inhalateur de 30 doses. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tél: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

FAES FARMA, S.A.
Tel.: +34 900 460 153
aweber@faes.es

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Irlande

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite
s.r.l.
Tél: +39-055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GlaxoSmithKline UK Ltd
Tél: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autre source d'informations

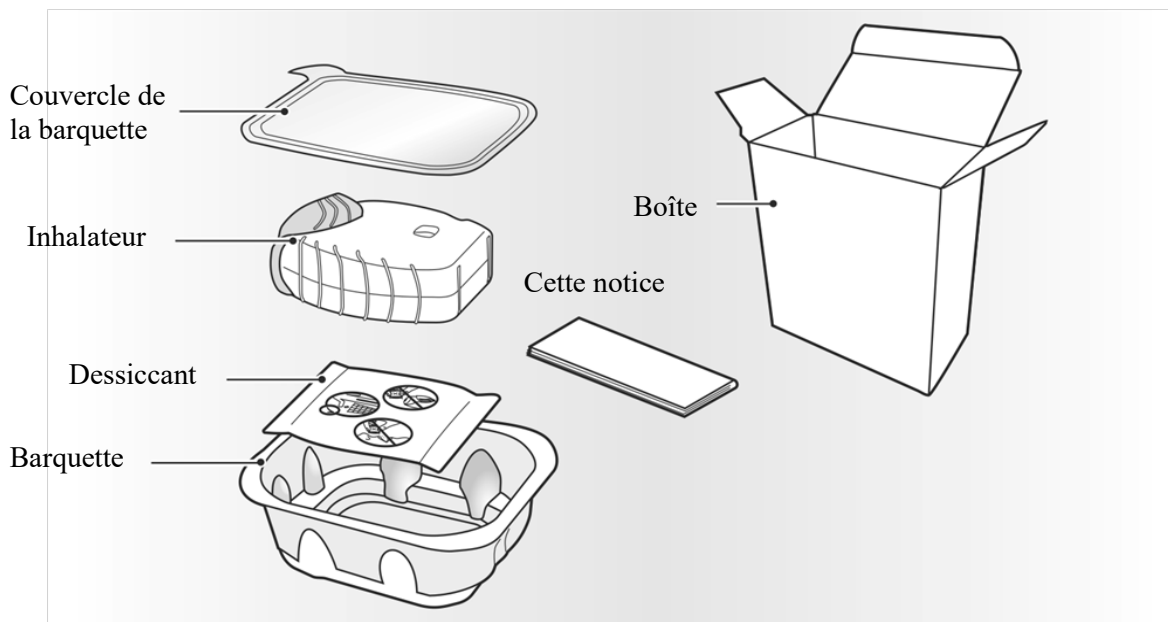
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions étape par étape

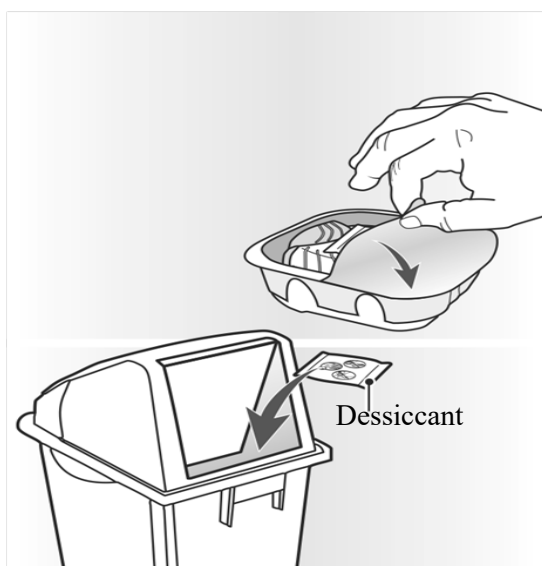
Qu'est-ce que l'inhalateur ?

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

La boîte de l'inhalateur Rolufta Ellipta contient



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



Lorsque vous sortez l'inhalateur de sa barquette, il sera en position « fermé ». Lorsque la barquette est ouverte, inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle vous devez jeter l'inhalateur est de 6 semaines à compter de la date

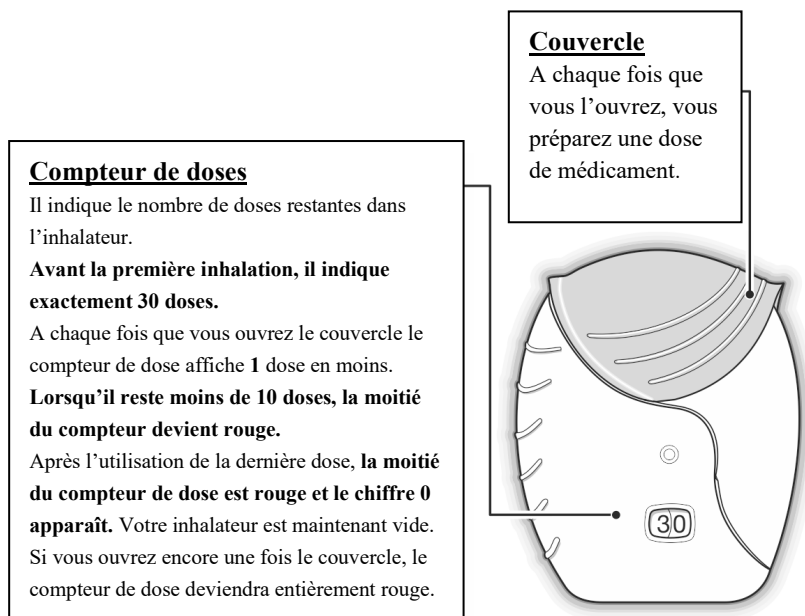
d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée après la première ouverture.

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

1) Lisez ceci avant de prendre ce médicament

Si vous ouvrez et fermez le couvercle sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation.

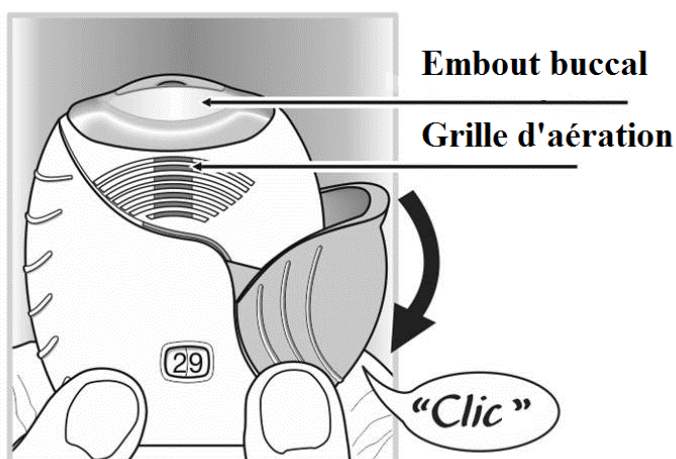
Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation.



2) Préparez une dose

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

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



Votre médicament est maintenant prêt à être inhalé.

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

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

3) Inhalez votre médicament

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



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

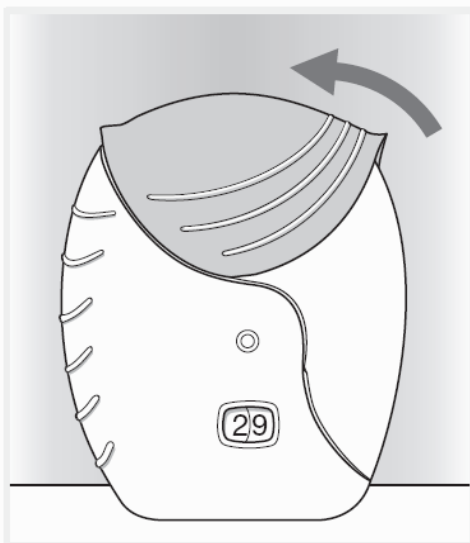
Ne bloquez pas la grille d'aération avec vos doigts.

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

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

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

4) Fermez l'inhalateur



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

ANNEXE IV

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR(s) concernant le bromure d'uméclidinium, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur le risque d'apparition de réactions anaphylactiques issues des déclarations spontanées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation, y compris dans certains cas avec une chronologie compatible et avec un « de-challenge » et un « re-challenge » positifs, le PRAC considère qu'il est raisonnable de considérer un lien de causalité possible entre le bromure d'uméclidinium et la survenue de réactions anaphylactiques. Le PRAC a conclu que les informations concernant les produits contenant du bromure d'uméclidinium devraient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au bromure d'uméclidinium, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du bromure d'uméclidinium demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations concernant le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.