

Ce médicament n'est plus autorisé

**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

Temybric Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate).

Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate).

### Excipient à effet notoire :

Chaque dose délivrée contient approximativement 25 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 clair (Ellipta) muni d'un couvercle beige et d'un compteur de doses.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Temybric Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Temybric Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose.

En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle.

### *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, modérée ou sévère. Temybric Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Temybric Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO.

### Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

#### **Instructions pour l'utilisation du dispositif :**

Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours).

##### **a) Préparation de la dose à inhaler**

Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose.  
Ne pas secouer l'inhalateur.

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé.

Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas 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, sans expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation.

- 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 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 tissu sec avant de fermer le couvercle.

### c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche

Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal.

Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge.

Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### Asthme

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

Temybric n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Temybric Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours).

#### Aggravation de la BPCO

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Temybric Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Temybric Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

#### Bronchospasme paradoxal

L'administration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Temybric Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin.

#### Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilanterol. Par conséquent, Temybric Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital.

#### Insuffisance hépatique

La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Temybric Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée (voir rubrique 5.2).

## Effets systémiques liés à la corticothérapie

Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale.

## Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

## Pathologies associées

Temybric Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyrotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques.

Temybric Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée.

## Activité anticholinergique

Temybric Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Temybric Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent.

## Pneumonie chez les patients présentant une BPCO

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

## Hypokaliémie

Chez certains patients, les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation.

Dans les études cliniques réalisées avec Temybric Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Temybric Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie (voir rubrique 4.5).

## Hyperglycémie

Chez certains patients, les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de

fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Temybric Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

### Excipients

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

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

Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol aux doses cliniques sont considérées comme peu probables compte tenu des faibles concentrations plasmatiques obtenues après une administration par voie inhalée.

### Interaction avec les bêta-bloquants

Les bêta<sub>2</sub>-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques, comme le vilanterol. Si des bêta-bloquants sont nécessaires, il convient d'envisager des bêta-bloquants cardio-sélectifs. La prudence est néanmoins requise en cas d'administration concomitante de bêta-bloquants sélectifs et non sélectifs.

### Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4

Le furoate de fluticasone et le vilanterol sont rapidement éliminés par un effet de premier passage hépatique important induit par l'enzyme CYP3A4.

La prudence est requise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ritonavir, cobicistat), en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilanterol, qui peut augmenter le risque d'effets indésirables. L'administration concomitante de ces produits doit par conséquent être évitée, sauf si les bénéfices l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter la survenue de réactions indésirables systémiques associées aux corticoïdes. Une étude en doses répétées a été réalisée chez des sujets volontaires sains recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (184/22 microgrammes) et du kétoconazole (400 milligrammes, un puissant inhibiteur du CYP3A4). L'ASC<sub>(0-24)</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du furoate de fluticasone ont respectivement été augmentées de 36 % et 33 %. L'augmentation de l'exposition systémique du furoate de fluticasone a été associée à une réduction de 27 % des moyennes pondérées du cortisol plasmatique des 24 heures. L'administration concomitante a augmenté l'ASC<sub>(0-t)</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du vilanterol de respectivement 65 % et 22 %. L'augmentation de l'exposition systémique du vilanterol n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence cardiaque ou la kaliémie liée aux agonistes bêta<sub>2</sub>.

### Interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6/le polymorphisme du CYP2D6

L'umeclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'umeclidinium a été évaluée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Il n'a pas été observé d'effet sur l'ASC ni sur la C<sub>max</sub> de l'umeclidinium administré à une dose 8 fois plus élevée que la dose thérapeutique. Une augmentation de l'ASC de l'umeclidinium d'environ 1,3 fois a été observée à une dose 16 fois plus élevée, mais sans effet sur la C<sub>max</sub> de l'umeclidinium. L'ampleur de ces variations permet de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol 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).

### Interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P

Le furoate de fluticasone, l'umeclidinium et le vilanterol sont des substrats du transporteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique de l'umeclidinium et du vilanterol à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires

sains. Il n'a pas été observé d'effet du vérapamil sur la  $C_{max}$  de l'umeclidinium ou du vilanterol. Une augmentation de l'ASC de l'umeclidinium d'environ 1,4 fois a été observée, mais sans effet sur l'ASC du vilanterol. L'ampleur de ces variations permet de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp. Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été conduite avec un inhibiteur de la P-gp spécifique et le furoate de fluticasone.

#### Autres antimuscariniques et agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques de longue durée d'action

L'administration concomitante de Temybric Ellipta avec d'autres antagonistes des récepteurs muscariniques de longue durée d'action ou des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables (voir rubriques 4.8 et 4.9).

#### Hypokaliémie

L'administration concomitante d'un traitement hypokaliémiant tels que les dérivés de la méthylxanthine, corticostéroïdes ou diurétiques non hyperkaliémiants peut potentialiser l'éventuel effet hypokaliémiant des agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques et requiert par conséquent la plus grande vigilance (voir rubrique 4.4).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation du furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol chez les femmes enceintes sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses qui ne sont pas cliniquement significatives (voir rubrique 5.3).

L'administration de Temybric Ellipta au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### Allaitement

Le passage du furoate de fluticasone, de l'umeclidinium et du vilanterol, ou de leurs métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. D'autres corticostéroïdes, antagonistes muscariniques et agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques ont cependant été détectés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Temybric Ellipta devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

#### Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol sur la fertilité humaine. Des études menées chez l'animal indiquent que le furoate de fluticasone, l'umeclidinium ou le vilanterol n'ont aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol 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 rapportés avec Temybric Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %).

### Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance de Temybric Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III et des notifications (ou signalements) spontanés.

La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFIL).

La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umeclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812).

La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT).

Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA.

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



Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures Bronchite Pharyngite Rhinite Sinusite Syndrome grippal Rhinopharyngite Candidose buccale et pharyngée Infection des voies urinaires	Fréquent
	Infection virale des voies respiratoires	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée	Rare
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Troubles oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4) Glaucome Douleur oculaire	Peu fréquent
	Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
Troubles cardiaques	Tachyrythmie supraventriculaire Tachycardie Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Douleur oropharyngée	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Sécheresse buccale	Fréquent Peu fréquent
	Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale
		Fractures

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### Pneumonie

Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Temybric Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Temybric Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Temybric Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Temybric Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Temybric Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO.

Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Temybric Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour

l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Temybric Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol.

#### 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 probables d'un surdosage sont les signes et, symptômes ou les effets indésirables associés aux actions pharmacologiques de chaque substance active considérée individuellement (par exemple, syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, freinage surrénalien, diminution de la densité minérale osseuse, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie, arythmies, tremblements, céphalées, palpitations, nausées, hyperglycémie et hypokaliémie).

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage par Temybric Ellipta. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique accompagné d'une surveillance adaptée.

L'utilisation de bêta bloquant cardioselectif ne doit être envisagé qu'en cas d'effets de surdosage en vilanterol graves, préoccupants sur le plan clinique et ne répondant pas aux soins standards. Les bêta-bloquants cardioselectifs doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme.

Les traitements complémentaires éventuels seront adaptés en fonction du tableau clinique ou des éventuelles recommandations des centres anti-poison nationaux, si disponibles.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08.

#### Mécanisme d'action

L'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol associe un corticostéroïde de synthèse, un anticholinergique de longue durée d'action et un agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique de longue durée d'action (ICS/LAMA/LABA) administrés par voie inhalée. Après inhalation, l'umeclidinium et le vilanterol exercent une action locale sur les voies aériennes respiratoires et entraîne une bronchodilatation par des mécanismes distincts. Le furoate de fluticasone réduit l'inflammation.

#### *Furoate de fluticasone*

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde exerçant une activité anti-inflammatoire puissante. Le mécanisme d'action du furoate de fluticasone sur les symptômes de la BPCO n'est pas connu. Les corticostéroïdes exercent une large activité sur plusieurs types de cellules (ex. éosinophiles, macrophages, lymphocytes) et sur les médiateurs de l'inflammation (ex. cytokines et chimiokines).

### *Umeclidinium*

L'umeclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (également appelé anticholinergique). L'umeclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques des muscles lisses bronchiques. *In vitro*, la réversibilité de la fixation au sous-type de récepteur muscarinique M3 humain est lente. *In vivo*, la durée d'action est prolongée lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

### *Vilanterol*

Le vilanterol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergique de longue durée d'action (LABA). Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques, parmi lesquels le vilanterol, sont au moins en partie imputables à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire, enzyme catalysant la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique-3',5' (AMP cyclique). L'augmentation des taux d'AMP cyclique provoque le relâchement des muscles lisses bronchiques et une inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par diverses cellules, en particulier les mastocytes.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de l'intervalle QT avec l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Les études spécifiques de l'intervalle QT conduites avec les associations FF/VI et umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) n'ont pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT aux doses thérapeutiques de FF, UMEC et VI.

La revue centralisée des électrocardiogramme (ECG) de 911 patients présentant une BPCO et exposés à l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol pendant 24 semaines maximum, et du sous-groupe de 210 patients exposés au produit pendant un maximum de 52 semaines, n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Temybric Ellipta (92/55/22 microgrammes) administré une fois par jour a été évaluée chez des patients présentant une BPCO par le biais de deux études contrôlées versus comparateur actif, et d'une étude de non-infériorité. Ces trois études multicentriques, randomisées et en double-aveugle ont nécessité l'inclusion de patients symptomatiques (score CAT  $\geq 10$ ) et sous traitement quotidien pour leur BPCO depuis au moins trois mois avant leur entrée dans l'étude.

L'étude FULFIL (CTT116853) de 24 semaines (N = 1 810), incluant une phase d'extension jusqu'à 52 semaines dans un sous-groupe de patients (n=430), a comparé Temybric Ellipta (92/55/22 microgrammes) à l'association budésonide/formotérol (BUD/FOR) à la dose de 400/12 microgrammes administrée deux fois par jour. Au moment de la sélection, le VEMS moyen après bronchodilatateurs était de 45 % de la valeur théorique, et 65 % des patients présentaient au moins un antécédent d'exacerbation modérée/sévère au cours de l'année précédente.

L'étude de 52 semaines IMPACT (CTT116855) (N=10 355) a comparé Temybric Ellipta (92/55/22 microgrammes), l'association fluticasone furoate/vilanterol 92/22 microgrammes (FF/VI) et l'association umeclidinium/vilanterol 55/22 microgrammes (UMEC/VI). Au moment de la sélection, le VEMS moyen après bronchodilatateurs était de 46 % de la valeur théorique, et plus de 99 % des patients présentaient au moins un antécédent d'exacerbation modérée/sévère au cours de l'année précédente.

A l'inclusion, les traitements de la BPCO les plus fréquemment utilisés dans les études FULFIL et IMPACT étaient l'association ICS +LABA+LAMA (respectivement 28 % et 34 %), ICS+LABA (respectivement 29 % et 26 %), LAMA+LABA (respectivement 10 % et 8 %) et LAMA (respectivement 9 % et 7 %). Les patients concernés étaient susceptibles d'avoir reçu d'autres médicaments pour leur BPCO (exemple : mucolytiques ou antagonistes des récepteurs des leucotriènes).

L'étude de non-infériorité 200812, de 24 semaines (N=1 055), a comparé Temybric Ellipta (92/55/22 microgrammes) et l'association FF/VI (92/22 microgrammes) plus UMEC (55 microgrammes), administrés une fois par jour en utilisant plusieurs inhalateurs chez des patients ayant des antécédents connus d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

### Fonction pulmonaire

Dans l'étude FULFIL, les effets bronchodilatateurs de Temybric Ellipta se sont manifestés dès le premier jour de traitement et se sont maintenus tout au long des 24 semaines (les variations moyennes du VEMS à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale étaient de 90-222 mL à J1 et de 160-339 mL à S24). Une amélioration significative ( $p < 0,001$ ) de la fonction pulmonaire a été observée (définie comme la variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale) (voir tableau 1) et cette amélioration s'est maintenue dans le sous-groupe de patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 52).

Tableau 1. Evaluation du critère sur la fonction pulmonaire dans l'étude FULFIL

	Temybric Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Différence de traitement (IC 95 %)
			Comparaison par rapport à BUD/FOR
VEMS résiduel (L) à S24, variation de la moyenne des MC par rapport à la valeur initiale (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148 ; 0,194

VEMS= volume expiratoire maximal en 1 seconde ; L= litres ; MC=moindres carrés ; N= nombre dans la population en intention de traiter ; IC = intervalle de confiance ; <sup>a</sup> Différences statistiquement significatives entre les traitements pour FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR également observées aux autres moments définis pour l'évaluation (Semaines 2, 4 et 12).

Dans l'étude IMPACT, Temybric Ellipta a significativement amélioré ( $p < 0,001$ ) la fonction pulmonaire par rapport aux associations FF/VI et UMEC/VI tout au long de la période de 52 semaines (voir tableau 2).

Table 2 – Evaluation du critère sur la fonction pulmonaire dans l'étude IMPACT

	Temybric (N = 4 151)	FF/VI (N = 4 134)	UMEC/VI (N = 2 070)	Différence entre les traitements (IC 95 %)	
				Comparaison Temybric vs. FF/VI	Comparaison Temybric vs. UMEC/VI
VEMS résiduel (L) à S52, variation de la moyenne des MC par rapport à la valeur initiale (SE) <sup>a</sup>	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085 ; 0,109	0,054 0,039 ; 0,069

VEMS= volume expiratoire maximal en 1 seconde ; L= litres ; MC=moindres carrés ; SE= erreur type ; N= nombre dans la population en intention de traiter ; IC = intervalle de confiance ; <sup>a</sup> Différences statistiquement significatives entre les traitements pour FF/UMEC/VI vs. FF/VI et FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI également observées aux autres moments définis pour l'évaluation (Semaines 4, 16, 28, and 40).

L'étude 200812 a mis en évidence la non-infériorité de Temybric Ellipta par rapport aux traitements FF/VI+UMEC, administrés en utilisant deux inhalateurs séparés pour ce qui concerne l'amélioration du VEMS à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. La marge prédéfinie de non-infériorité était de 50 mL.

### Exacerbations

Dans l'étude IMPACT d'une durée de plus de 52 semaines, Temybric Ellipta a significativement réduit ( $p < 0,01$ ) le taux annuel d'exacerbation modérée/sévère de 15% (IC 95 % ; 10 ; 20) comparé à l'association FF/VI (taux : 0,91 vs 1,07 événements par patient/année) et de 25 % (IC 95 % ; 19 ; 30) comparé à l'association UMEC/VI (taux : 0,91 vs 1,21 événements par patient-année). Dans l'étude FULFIL, l'analyse des données recueillies sur une période allant jusqu'à 24 semaines a mis en évidence une réduction

significative ( $p=0,002$ ) du taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de 35 % (IC 95 % ; 14 ; 51) avec Temybric Ellipta comparativement à l'association BUD/FOR.

Dans l'étude IMPACT, Temybric Ellipta a significativement réduit le délai de survenue de la première exacerbation modérée/sévère ainsi que le risque d'exacerbation modérée ou sévère ( $p<0,001$ ), mesuré par le délai de survenue de la première exacerbation, comparativement aux deux associations FFI/VI (14,8 % ; IC 95 % : 9,3 ; 19,9) et UMEC/VI (16,0 % ; IC 95 % : 9,4 ; 22,1). Dans l'étude FULFIL, le risque d'exacerbation modérée/sévère était significativement réduit avec Temybric Ellipta comparativement à l'association BUD/FOR, pendant 24 semaines (33 % ; IC 95% : 12 ; 48 ;  $p=0,004$ ).

Dans l'étude IMPACT, le taux annuel d'exacerbations sévères (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou dont l'issue a été fatale) était réduit de 13 % avec Temybric Ellipta comparativement à l'association FF/VI (IC 95% : -1 ; 24 ;  $p=0,064$ ). Le taux annuel d'exacerbations sévères était réduit de 34 % avec Temybric Ellipta comparativement à l'association UMEC/VI (IC 95% : 22 ; 44 ;  $p<0,001$ ).

### *Qualité de vie liée à la santé*

Temybric Ellipta a significativement amélioré ( $p<0,001$ ) la qualité de vie liée à l'état de santé, mesurée par le score total obtenu avec le questionnaire SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire), dans l'étude FULFIL (semaine 24) comparativement à BUD/FOR (-2,2 unités ; IC 95 % : -3,5 ; -1,0) comme dans l'étude IMPACT (semaine 52) comparativement à FF/VI (-1,8 unités ; IC 95 % : -2,4 ; -1,1) et UMEC/VI (-1,8 unités ; IC 95 % : -2,6 ; -1,0).

Une amélioration cliniquement significative (score total du SGRQ) a été observée chez un pourcentage plus élevé de patients recevant Temybric Ellipta à la semaine 24 dans l'étude FULFIL, par rapport au bras BUD/FOR (respectivement 50 % et 41 %) avec un odds ratio réponse contre non-réponse de 1,41 (IC 95 % : 1,16 ; 1,70). Il en était de même à la semaine 52 dans l'étude IMPACT, comparativement aux bras FF/VI et UMEC/VI, avec un pourcentage de réduction respectivement de 42 %, 34 % et 34 % avec des odds ratio respectivement de 1,41 (IC 95 % : 1,29 ; 1,55) contre FF/VI et de 1,41 (IC 95 % : 1,26 ; 1,57) contre UMEC/VI. Toutes les comparaisons entre les différents traitements étaient statistiquement significatives ( $p<0,001$ ).

Dans l'étude FULFIL, la proportion de patients répondeurs (selon un score d'évaluation des symptômes de la BPCO (CAT) défini à un minimum de 2 unités en deçà de la valeur initiale) à la semaine 24 était significativement plus élevée ( $p<0,001$ ) chez les patients recevant Temybric Ellipta que chez les patients recevant BUD/FOR (53 % vs 45 % ; odds ratio 1,44 ; IC 95 % : 1,19 ; 1,75). Dans l'étude IMPACT, la proportion de patients répondeurs à la semaine 52 (score CAT) était significativement plus élevée ( $p<0,001$ ) chez les patients recevant Temybric Ellipta que chez les patients recevant FF/VI (37 % ; odds ratio 1,24 ; IC 95 % : 1,14 ; 1,36) et UMEC/VI (36 % ; odds ratio 1,28 ; IC 95 % : 1,15 ; 1,43).

### *Soulagement des symptômes*

L'essoufflement a été mesuré en fonction du score focal de dyspnée TDI (Indice de Dyspnée Transitoire) à la semaine 24 dans l'étude FULFIL et à la semaine 52 dans l'étude IMPACT (sous-groupe de patients,  $n=5\ 058$ ). Dans l'étude FULFIL, la proportion de patients répondeurs selon le score de dyspnée TDI (défini à 1 unité minimum) était significativement plus élevée ( $p<0,001$ ) dans le bras Temybric Ellipta que dans le bras BUD/FOR (61 % vs 51% ; OR 1,61 ; IC 95 % : 1,33 ; 1,95). Dans l'étude IMPACT, la proportion de patients répondeurs était également significativement plus élevée ( $p<0,001$ ) dans le bras Temybric Ellipta (36 %) que dans le bras FF/VI (29 % ; OR 1,36 ; IC 95 % : 1,19 ; 1,55) et le bras UMEC/VI (30 % ; OR 1,33 ; IC 95 % : 1,13 ; 1,57).

Dans l'étude FULFIL, Temybric Ellipta a entraîné une amélioration des symptômes quotidiens de la BPCO (score total de l'E-RS BPCO) comparativement à l'association BUD/FOR (diminution  $\geq 2$  unités par rapport à la valeur initiale). La proportion de patients répondeurs au cours des semaines 21-24 était significativement plus élevée ( $p<0,001$ ) chez les patients recevant Temybric Ellipta comparé à ceux recevant BUD/FOR (respectivement 47 % et 37 % ; OR 1,59 ; IC 95 % : 1,30 ; 1,94).

### *Recours à des traitements dits « de secours »*

Dans l'étude FULFIL, une diminution significative ( $p < 0.001$ ) du nombre de recours aux traitements de secours a été observée chez les patients traités par Temybric Ellipta de la semaine 1 à la semaine 24, comparativement aux patients recevant BUD/FOR (différence de traitement : -0,2 occasions par jour ; IC 95 % : -0,3 ; -0,1).

Dans l'étude IMPACT, une diminution significative ( $p < 0.001$ ) du nombre de recours aux traitements de secours (occasions par jour) a été observée chez les patients traités par Temybric Ellipta au cours de chaque période de 4 semaines comparativement aux patients recevant FF/VI et UMEC/VI. Aux semaines 49-52, la différence entre les traitements était de -0,28 (IC 95 % : -0,37 ; -0,19) par rapport à FF/VI et de -0,30 (IC 95 % : -0,41 ; -0,19) par rapport à UMEC/VI.

### *Réveils nocturnes*

Dans l'étude IMPACT, une diminution statistiquement significative du nombre moyen de réveils nocturnes dus à la BPCO a été observée avec Temybric Ellipta comparativement à FF/VI (-0,05 ; IC 95% : -0,08 ; -0,01 ;  $p = 0,005$ ) et à UMEC/VI (-0,10 ; IC 95% : -0,14, -0,05 ;  $p < 0,001$ ), aux semaines 49 à 52. Des diminutions significatives ont été observées à tous les moments définis pour l'évaluation dans le bras UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) et à tous ceux (à l'exception de 2) du bras FF/VI ( $p < 0,021$ ).

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Lorsque le furoate de fluticasone, l'umeclidinium et le vilanterol ont été administrés en association par voie inhalée à des volontaires sains avec un même type d'inhalateur, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant étaient similaires à celles observées lors de l'administration des associations furoate de fluticasone/vilanterol ou umeclidinium/vilanterol ou lors d'une monothérapie par umeclidinium.

Les analyses pharmacocinétiques de population avec FF/UMEC/VI ont été réalisées à partir d'un ensemble de données regroupées de pharmacocinétique issues de trois études de phase III incluant 821 patients présentant une BPCO. Les taux plasmatiques ( $C_{max}$  et ASC à l'état d'équilibre) de FF, UMEC et VI après administration de la triple association FF/UMEC/VI avec un même type d'inhalateur était compris dans l'intervalle des valeurs observées après administration de l'association FF/VI plus UMEC via deux inhalateurs séparés, ou de chacun des principes actifs seuls (FF, UMEC et VI).

### Absorption

#### *Furoate de fluticasone*

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à des volontaires sains, la  $C_{max}$  du furoate de fluticasone a été atteinte en 15 minutes. La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone lorsqu'il est administré par voie inhalée avec le vilanterol était de 15,2 %, principalement en relation avec l'absorption pulmonaire de la partie inhalée, l'absorption digestive de la fraction déglutie étant négligeable. Après administration répétée de doses de furoate de fluticasone/vilanterol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,6.

#### *Umeclidinium*

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à des volontaires sains, la  $C_{max}$  de l'umeclidinium a été atteinte en 5 minutes. La biodisponibilité absolue de l'umeclidinium administré par voie inhalée était en moyenne de 13 %, l'absorption digestive étant négligeable. Après administration répétée de

doses d'umeclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,5 à 2.

#### *Vilanterol*

Après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à des volontaires sains, la  $C_{max}$  du vilanterol a été atteinte en 7 minutes. La biodisponibilité absolue du vilanterol administré par voie inhalée était de 27 %, l'absorption digestive étant négligeable. Après administration répétée de doses d'umeclidinium/vilanterol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation d'un facteur de 1,5.

#### Distribution

##### *Furoate de fluticasone*

Après administration intraveineuse de furoate de fluticasone à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 661 litres. La fixation du furoate de fluticasone aux globules rouges sanguins est faible. *In vitro*, la liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques humaines était élevée, en moyenne > 99,6 %.

##### *Umeclidinium*

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

##### *Vilanterol*

Après administration intraveineuse de vilanterol à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 165 litres. La fixation du vilanterol aux globules rouges sanguins est faible. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 94 %.

#### Biotransformation

##### *Furoate de fluticasone*

Des études *in vitro* ont montré que le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. Le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par hydrolyse du groupe S-fluorométhyl carbothioate en métabolites de faible activité corticostéroïde. L'exposition systémique des métabolites est faible.

##### *Umeclidinium*

Des études *in vitro* ont montré que l'umeclidinium est principalement métabolisé par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. L'umeclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuronidation, etc.), en divers métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique des métabolites est faible.

##### *Vilanterol*

Des études *in vitro* ont montré que le vilanterol est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport. Le vilanterol est principalement métabolisé par O-désalkylation, en divers métabolites dont l'activité agoniste bêta<sub>1</sub> et bêta<sub>2</sub>-adrénergique est significativement réduite. Une étude utilisant le vilanterol radiomarqué administré par voie orale chez l'homme a mis en évidence un effet de premier passage important. L'exposition systémique des métabolites est faible.

#### Élimination

##### *Furoate de fluticasone*

La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du furoate de fluticasone était en moyenne de 24 heures après administration par voie inhalée de furoate de fluticasone/vilanterol. Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination était en moyenne de 15,1 heures. La clairance plasmatique, après administration

intraveineuse, était de 65,4 litres/heure. L'excrétion urinaire représentait environ 2 % de la dose administrée par voie intraveineuse. Après administration orale, le furoate de fluticasone a été éliminé principalement par métabolisation, les métabolites étant excrétés presque exclusivement dans les fèces, avec < 1 % de la dose radioactive éliminée dans l'urine.

#### *Umeclidinium*

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'umeclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours. A l'état d'équilibre, 3 à 4 % de la substance active étant éliminés sous forme inchangée par voie urinaire. La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée ont été excrétés dans les fèces et environ 22 % de la dose radiomarquée administrée ont été excrétés dans les urines. L'excrétion de composés de l'umeclidinium dans les fèces après administration intraveineuse est le reflet d'une sécrétion biliaire. Après administration orale, 92 % de la dose radiomarquée administrée ont été essentiellement excrétés dans les fèces. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité retrouvée) était éliminé dans les urines, suggérant une absorption digestive négligeable après administration orale.

#### *Vilanterol*

La demi-vie d'élimination plasmatique du vilanterol était en moyenne de 11 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours. La clairance plasmatique du vilanterol, après administration intraveineuse, était de 108 litres/heure. Après administration orale du vilanterol radiomarqué, 70 % de la dose radiomarquée ont été excrétés dans l'urine et 30 % dans les fèces. Le vilanterol est éliminé principalement par métabolisation. Les métabolites sont éliminés dans les fèces et par voie urinaire.

#### Populations spécifiques

##### *Patients âgés*

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de l'association furoate de fluticasone, de l'umeclidinium et du vilanterol ont été évalués au cours d'une analyse pharmacocinétique de population. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif qui nécessiterait une adaptation posologique.

##### *Insuffisance rénale*

Il n'a pas été conduit d'étude chez des patients insuffisants rénaux avec l'association fixe furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Toutefois, les études menées avec l'association furoate de fluticasone/vilanterol et avec l'association umeclidinium/vilanterol n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'exposition systémique du furoate de fluticasone, de l'umeclidinium ou du vilanterol. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de modifications de la fixation aux protéines plasmatiques entre sujets sains et insuffisants rénaux sévères.

Les effets de l'hémodialyse n'ont pas été étudiés.

##### *Insuffisance hépatique*

Il n'a pas été conduit d'étude chez des patients insuffisants hépatiques avec l'association fixe furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Des études ont cependant été conduites avec les associations furoate de fluticasone/vilanterol et l'umeclidinium/vilanterol.

L'association furoate de fluticasone/vilanterol a été évaluée chez des patients présentant tous les degrés de sévérité d'une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh A, B ou C). Chez des patients insuffisants hépatiques modérés, l'exposition systémique du furoate de fluticasone était jusqu'à trois fois plus élevée (FF 184 microgrammes). En conséquence, la dose administrée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère était réduite de moitié (FF 92 microgrammes). À cette dose, il n'a pas été observé de retentissement sur l'exposition systémique. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, mais il n'y a pas lieu de recommander une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas été mis en évidence d'augmentation significative de l'exposition systémique au vilanterol.



Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'exposition systémique de l'umeclidinium ou du vilanterol ( $C_{max}$  et ASC) en cas d'insuffisance hépatique modérée. L'umeclidinium n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Autres populations spécifiques*

L'impact de la race, du sexe et du poids corporel sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone, l'umeclidinium et du vilanterol a également été évalué dans l'analyse de population.

Chez 113 patients d'Asie du Sud-Est (d'origine japonaise et sud-asiatique) présentant une BPCO et traités par FF/UMEC/VI dans un seul inhalateur (27 % des sujets), les estimations de l'aire sous la courbe (ASC) du furoate de fluticasone étaient en moyenne 30 % supérieures à celles des sujets caucasiens. Cependant, ces augmentations de l'exposition systémique demeurent en dessous du seuil défini en ce qui concerne les diminutions du cortisol sérique et urinaire induites par le furoate de fluticasone et ne sont par conséquent pas cliniquement pertinentes. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'umeclidinium ou du vilanterol chez les patients présentant une BPCO.

La race, le sexe ou le poids n'ont entraîné aucune différence cliniquement pertinente, nécessitant un ajustement posologique, en termes d'exposition systémique au furoate de fluticasone, à l'umeclidinium ou au vilanterol.

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 à l'umeclidinium.

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

Dans le cadre d'études non cliniques, les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec le furoate de fluticasone, l'umeclidinium et le vilanterol correspondaient aux effets connus associés aux glucocorticoïdes, aux antagonistes des récepteurs muscariniques ou aux agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques. Une étude conduite chez le chien avec l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol n'a pas mis en évidence de toxicité spécifique significative ni d'exacerbation importante des résultats attendus avec le furoate de fluticasone, à l'umeclidinium ou au vilanterol administrés seuls.

#### Génotoxicité et carcinogénicité

##### *Furoate de fluticasone*

Le furoate de fluticasone ne s'est pas révélé génotoxique dans diverses études standards et il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène dans des études conduites chez des rats ou des souris traités par voie inhalée pendant toute leur vie, avec des expositions de respectivement 1,4 ou 2,9 fois celles observées chez l'homme à une dose quotidienne de 92 microgrammes de furoate de fluticasone (estimation basée sur l'ASC).

##### *Umeclidinium*

L'umeclidinium ne s'est pas révélé génotoxique dans diverses études standards et il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène dans des études conduites chez des souris et des rats traités par voie inhalée pendant toute leur vie, avec des expositions respectives  $\geq 20$  ou  $\geq 17$  fois plus élevées que l'exposition systémique retrouvée en clinique humaine, avec une dose quotidienne de 55 microgrammes d'umeclidinium, (estimation basée sur l'ASC).

##### *Vilanterol*

Il n'a pas été retrouvé de génotoxicité du vilanterol (sous forme d'alpha-phénylcinnamate) et de l'acide triphénylacétique indiquant l'absence de génotoxicité du vilanterol (sous forme de trifénatate) administré chez l'homme. Comme observé avec d'autres agonistes bêta<sub>2</sub> dans des études conduites par voie inhalée, le trifénatate de vilanterol a entraîné des effets prolifératifs sur les organes reproducteurs chez les femelles rat et souris et sur la glande pituitaire chez le rat. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs chez le rat ou chez la souris avec des expositions respectives de 0,9 et 22 fois supérieures à l'exposition clinique humaine avec la dose quotidienne de 22 microgrammes de vilanterol (estimation basée sur l'ASC).

## Toxicité sur la reproduction

Le furoate de fluticasone, l'umeclidinium et le vilanterol n'ont pas exercé d'effet indésirable sur la fertilité des rats mâles et femelles.

### *Furoate de fluticasone*

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le furoate de fluticasone chez le rat ou le lapin, mais ont été observé un retard de développement chez le rat et des pertes fœtales chez le lapin à des doses toxiques pour la mère. Il n'y a pas eu d'effet sur le développement chez le rat à des expositions environ 6,6 fois supérieures à l'exposition clinique humaine avec une dose quotidienne de 92 microgrammes (estimation basée sur l'ASC). Il n'a pas été observé d'effet indésirable sur le développement pré- ou post-natal chez le rat.

### *Umeclidinium*

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec l'umeclidinium chez le rat ou le lapin. Une étude pré- et post-natale, conduite chez le rat a mis en évidence une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture des mères et une légère diminution du poids des nouveau-nés avant sevrage, après administration sous-cutanée d'une dose de 180 microgrammes/kg/jour d'umeclidinium aux mères (environ 61 fois l'exposition systémique attendue en clinique humaine avec la dose quotidienne de 55 microgrammes d'umeclidinium, estimation basée sur l'ASC).

### *Vilanterol*

Il n'a pas été observé d'effet tératogène avec le vilanterol chez le rat. Dans des études menées chez le lapin, avec le vilanterol administré par voie inhalée les effets observés étaient similaires à ceux d'autres agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes, fusion de sternèbres et flexion/rotation anormale des membres). Après administration sous-cutanée, il n'a pas été observé d'effets avec une exposition systémique 62 fois supérieure à l'exposition systémique attendue en clinique humaine avec une dose quotidienne de 22 microgrammes, estimation basée sur l'ASC. Il n'a pas été observé d'effet indésirable sur le développement pré- ou post-natal chez le rat.

## **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**

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

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

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 la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté sur l'étiquette de l'inhalateur et sur l'étui, dans l'espace prévu à cet effet. La date doit être notée dès que l'inhalateur est retiré de la barquette.

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

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps gris clair, d'un couvercle de l'embout buccal beige 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 par un couvercle détachable en aluminium.

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

L'inhalateur contient deux bandes de plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium laminées, qui délivrent soit 14 soit 30 doses au total (quantité correspondant à 14 ou 30 jours de traitement). Chacune des plaquettes alvéolées d'une bande contient du furoate de fluticasone, et chaque plaquette alvéolée de l'autre bande contient de l'umeclidinium (sous forme de bromure) et du vilanterol (sous forme de trifénatate).

Boîtes contenant un inhalateur de 14 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**

Après inhalation, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau en la recrachant.

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 ni être ni ouvert, ni avalé, ni inhalé. Le patient doit être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette que lorsqu'il est prêt à inhaler une dose.

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

Si 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.

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

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

## **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/1/19/1378/001  
EU/1/19/1378/002  
EU/1/19/1378/003

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

Date de première autorisation : 12 Juin 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricants responsables de la libération des lots

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

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

## **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.

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

*Ce médicament n'est plus autorisé*

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**



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

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CONDITIONNEMENT UNITAIRE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Temybric Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose

furoate de fluticasone /umeclidinium/vilanterol

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

Chaque dose délivrée contient 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 55 microgrammes d'umeclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate).

**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 14 doses  
1 inhalateur de 30 doses

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

UNE PRISE PAR JOUR

Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée

**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**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

Éliminer le :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlande

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

EU/1/19/1378/001

EU/1/19/1378/002

**13. NUMÉRO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

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

Temybric 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:

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**ÉTIQUETTE DE FARDELAGE (AVEC LE CADRE BLEU - CONDITIONNEMENT MULTIPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Temybric Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose  
furoate de fluticasone /umeclidinium/vilanterol

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

Chaque dose délivrée contient 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 55 microgrammes d'umeclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate).

**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 conditionnements de 30) doses

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

UNE PRISE PAR JOUR

Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée

**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**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

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

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

EU/1/19/1378/003

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****19. INDICATIONS D'UTILISATION****15. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Temybric ellipta

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**ETUI INTERMEDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU - CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Temybric Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose  
furoate de fluticasone /umeclidinium/vilanterol

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

Chaque dose délivrée contient 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 55 microgrammes d'umeclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate de vilanterol).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : 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 of 30 doses  
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

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

UNE PRISE PAR JOUR

Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée

**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**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines.

Éliminer le :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

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

Temybric 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  
THERMOUSOUDÉS**

**ETIQUETTE DE LA BARQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Temybric Ellipta 92/55/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose  
furoate de fluticasone /umeclidinium/vilanterol

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.  
GSK Logo

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. AUTRE**

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

14 doses

30 doses

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**ETIQUETTE DE L'INHALATEUR**

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

Temybric Ellipta 92/55/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose  
furoate de fluticasone /umeclidinium/vilanterol

Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines

Eliminer le :

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

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

14 doses

30 doses

**6. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : information du patient

### **Temybric Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose** furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol

▼ 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 d'utiliser 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, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir rubrique 4.

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

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

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

##### **Qu'est-ce que Temybric Ellipta**

Temybric Ellipta contient trois substances actives appelées furoate de fluticasone, bromure d'umeclidinium et vilanterol. Le furoate de fluticasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes, souvent communément appelés corticoïdes. Le bromure d'umeclidinium et le vilanterol appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs.

##### **Dans quel cas Temybric Ellipta est-il utilisé**

Temybric Ellipta est utilisé pour traiter la bronchopneumopathie chronique obstructive (**BPCO**) chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie chronique caractérisée par des difficultés à respirer qui s'aggravent lentement au cours du temps.

Dans la BPCO, la respiration est difficile du fait d'un resserrement des muscles entourant les voies aériennes respiratoires. Ce médicament permet la relaxation de ces muscles qui entourent les bronches, et de réduire le gonflement et l'irritation des bronches de petits diamètres dans le poumon facilitant ainsi l'entrée et la sortie de l'air des poumons. Lorsqu'il est utilisé régulièrement, il peut contribuer à contrôler vos difficultés respiratoires et à réduire les effets de la BPCO sur votre vie de tous les jours.

**Temybric Ellipta doit être utilisé tous les jours, et non pas uniquement lorsque vous avez des difficultés à respirer ou quand vous ressentez d'autres symptômes de la BPCO. Il ne doit pas être utilisé pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflements bronchiques.** Dans ces cas, vous devez utiliser un autre médicament en inhalateur contenant un bronchodilatateur d'action rapide (comme le salbutamol). Si vous n'avez pas d'inhalateur contenant un bronchodilatateur à action rapide, contactez votre médecin.

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

### N'utilisez jamais Temybric Ellipta :

- si vous êtes allergique au furoate de fluticasone, à l'umeclidinium, au vilanterol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Temybric Ellipta :

- si vous avez de l'**asthme** (ne pas utiliser Temybric Ellipta pour traiter l'asthme),
- si vous avez des **problèmes cardiaques** ou une **hypertension artérielle**,
- si vous avez des **problèmes au niveau du foie**,
- si vous avez une **tuberculose pulmonaire (TB)** ou **toute autre maladie infectieuse prolongée ou non traitée**,
- si vous avez un problème 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 êtes **épileptique**,
- si vous avez des **problèmes de glande thyroïde**,
- si vous avez un **taux de potassium faible** dans le sang,
- si vous avez un **diabète**,
- en cas de vision floue ou d'autres **troubles visuels**.

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

### Difficultés respiratoires immédiates après la prise de ce médicament

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

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

### Problèmes au niveau des yeux pendant le traitement par Temybric Ellipta

Si vous ressentez une douleur ou une gêne dans l'œil, si votre vision devient floue, si vous percevez des halos visuels ou des images colorées, si une rougeur apparaît dans vos yeux pendant le traitement avec Temybric Ellipta :

**Arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement**, car ces signes pourraient être ceux d'une crise aiguë de glaucome à angle fermé.

### Infection pulmonaire

Parce que vous utilisez ce médicament pour traiter une BPCO, vous pouvez être plus à risque de développer une infection pulmonaire connue sous le nom de pneumonie. Voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour plus d'information sur les symptômes à prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament.

**Contactez votre médecin dès que possible si vous développez l'un de ces symptômes.**

### Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

### Autres médicaments et Temybric Ellipta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Si vous n'êtes pas sûr de ce que contient votre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent affecter l'effet de ce médicament ou augmenter la probabilité de survenue de ses effets indésirables. Il s'agit notamment de :

- médicaments appelés bêtabloquants (tels que le propranolol), utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiaques,

- kétoconazole ou d'itraconazole, pour traiter les mycoses (infections dues à un champignon),
- clarithromycine ou de télichromycine, antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes,
- ritonavir ou de cobicistat, utilisés pour traiter les infections à VIH,
- médicaments qui diminuent la quantité de potassium dans votre sang, tels que les diurétiques (comprimés utilisés pour uriner afin de réduire la rétention d'eau), ou certains médicaments utilisés pour traiter la BPCO et l'asthme (comme la méthylxanthine ou les stéroïdes),
- d'autres médicaments de longue durée d'action, similaires à ce médicament, utilisés pour le traitement de problèmes respiratoires, comme le tiotropium ou l'indacatérol. N'utilisez pas Temybric Ellipta si vous prenez déjà ces médicaments.

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

### **Grossesse et allaitement**

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

Le passage des composés de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez, vous devez demander l'avis de votre médecin avant d'utiliser Temybric Ellipta. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous allaitez, à moins que votre médecin ne vous l'ait spécifiquement indiqué.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament altère votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Temybric Ellipta contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé que vous aviez une intolérance à certains sucres, vous devez le contacter avant d'utiliser ce médicament.

## **3. Comment utiliser Temybric 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 de : une inhalation par jour, prise 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 Temybric Ellipta régulièrement**

Il est très important que vous utilisiez Temybric 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.

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

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

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

Temybric Ellipta est utilisé par voie inhalée.

Dès que la barquette est ouverte, Temybric Ellipta est prêt à être utilisé.

### **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 d'action rapide plus fréquemment :

**contactez votre médecin dès que possible.**

### **Si vous avez utilisé plus de Temybric Ellipta que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de ce médicament, **demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien** car vous pourriez avoir besoin d'une aide médicale. Si cela vous est possible, montrez leur l'inhalateur, l'emballage ou cette notice. Vous remarquerez peut-être que votre cœur bat plus vite que d'habitude, que vous tremblez légèrement, que vous avez des troubles visuels, la bouche sèche ou mal à la tête.

### **Si vous oubliez d'utiliser Temybric Ellipta**

**N'inhalez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.** Il suffit d'inhaler la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous êtes essoufflé ou si vous avez une respiration sifflante, utilisez votre autre médicament en inhalateur contenant un bronchodilatateur d'action rapide (par exemple salbutamol), puis demandez un avis médical.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Temybric Ellipta**

Utilisez ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas votre traitement, sauf si votre médecin vous le conseille, et 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**

Les réactions allergiques dues à Temybric Ellipta sont rares (elles peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000).

Si vous présentez l'un des symptômes suivants après avoir pris Temybric Ellipta, **arrêtez de l'utiliser et prévenez immédiatement votre médecin** :

- éruption cutanée ou rougeur, urticaire
- gonflement, pouvant atteindre le visage ou la bouche (*angio-œdème*)
- respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer
- sensation soudaine de faiblesse ou étourdissement (peut entraîner un collapsus ou une perte de conscience).

### **Difficultés respiratoires immédiatement après l'inhalation du médicament**

Si l'essoufflement ou les sifflements bronchiques s'aggravent immédiatement après l'utilisation de ce médicament, **arrêtez de l'utiliser et demandez une aide médicale** immédiatement.

### **Pneumonie (infection pulmonaire) chez les patients ayant une BPCO (effet indésirable fréquent)**

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant la prise de Temybric Ellipta, **informez-en votre médecin**, car ils pourraient être les symptômes d'une infection pulmonaire :

- fièvre ou frissons
- augmentation ou changement de coloration des expectorations (crachats)
- augmentation de la toux ou aggravation des difficultés à respirer

### **Effets indésirables fréquents**

Qui peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- mycose (candidose) se manifestant par des taches en relief et douloureuses dans la bouche ou la gorge. Se rincer la bouche avec de l'eau immédiatement après l'utilisation de Temybric Ellipta peut permettre d'éviter cet effet indésirable,
- infection du nez, des sinus ou de la gorge,
- infection des voies aériennes supérieures,
- démangeaisons, nez qui coule ou sensation de nez bouché,
- douleur dans le fond de la bouche et dans la gorge,
- inflammation des sinus,
- inflammation des poumons (*bronchite*),

- grippe (*influenza*),
- rhume,
- maux de tête,
- toux,
- envies fréquentes d'uriner et douleur lors de l'émission des urines (*infections urinaires*),
- douleurs articulaires,
- douleur au niveau du dos,
- constipation.

### Effets indésirables peu fréquents

Qui peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- rythme cardiaque irrégulier,
- rythme cardiaque accéléré,
- voix rauque,
- fragilisation des os, entraînant des fractures,
- bouche sèche,
- sensation du goût anormale,
- vision floue,
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil,
- douleur au niveau de l'œil.

### Effets secondaires rares

Qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000 :

- réactions allergiques (voir plus haut dans la rubrique 4).

### Déclaration des effets secondaires

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

## 5. Comment conserver Temybric Ellipta

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

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

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

Conservez l'inhalateur à l'intérieur de 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. Inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté sur l'étiquette dans l'espace prévu à cet effet. La date doit être ajoutée dès que l'inhalateur a été retiré de la barquette.

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 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 Temybric Ellipta



Les substances actives sont le furoate de fluticasone, le bromure d'umeclidinium et le vilanterol.

Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, de 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium équivalant à 55 microgrammes d'umeclidinium et de 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate).

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

### **Comment se présente Temybric Ellipta et contenu de l'emballage extérieur**

Temybric Ellipta est une poudre pour inhalation dans un dispositif doseur.

L'inhalateur Ellipta est constitué d'un corps en plastique gris clair, d'un couvercle de l'embout buccal beige et d'un compteur de doses. Il est conditionné dans une barquette en aluminium avec un couvercle détachable en aluminium. La barquette contient un sachet dessiccant pour réduire l'humidité dans l'emballage.

Les substances actives se présentent sous forme d'une poudre blanche contenue dans des bandes alvéolées séparées à l'intérieur de l'inhalateur. Chaque inhalateur contient 14 ou 30 doses (traitement de 14 ou 30 jours). Il existe aussi un conditionnement multiple de 90 doses (3 inhalateurs de 30 doses, traitement de 90 jours). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД

Тел.: + 359 2 454 0950 [bcsofia@berlin-chemie.com](mailto:bcsofia@berlin-chemie.com)

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: + 372 667 5001  
[ee@berlin-chemie.com](mailto:ee@berlin-chemie.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios Menarini, S.A. Tel: + 34 934 628 800  
[info@menarini.es](mailto:info@menarini.es)

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel: + 36 23501301  
[bc-hu@berlin-chemie.com](mailto:bc-hu@berlin-chemie.com)

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
[FLPT@gsk.com](mailto:FLPT@gsk.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](mailto:slovenia@berlin-chemie.com)

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Tel: + 39 050 971011

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited Τηλ: +  
357 80070017

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA.**

**Autres sources d'informations**

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

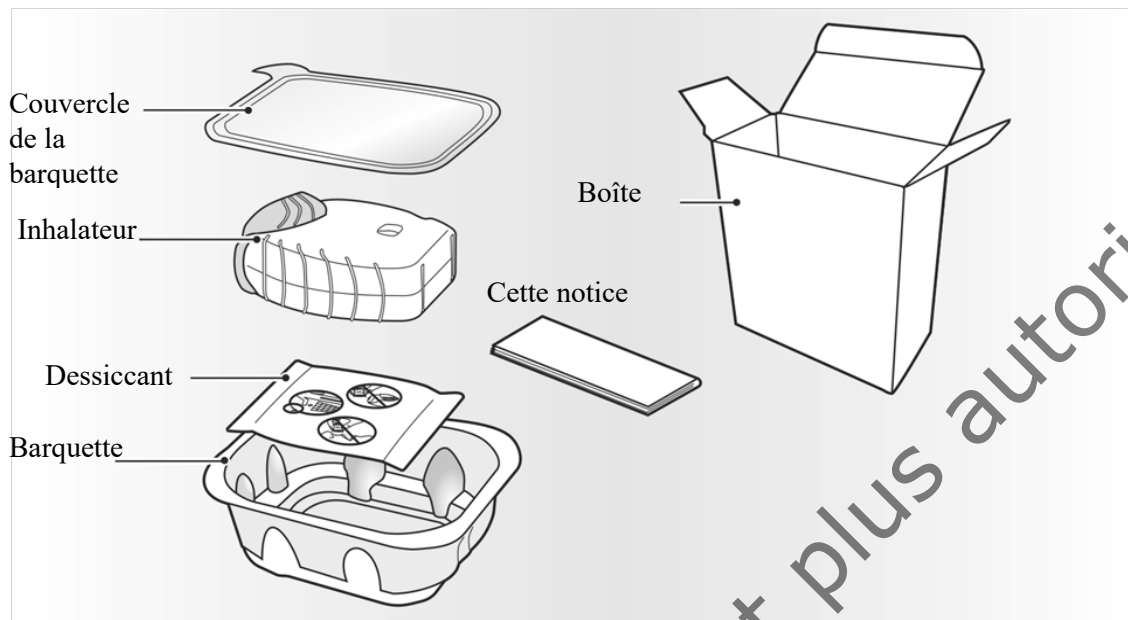
Ce médicament n'est plus autorisé

## Instructions étape par étape

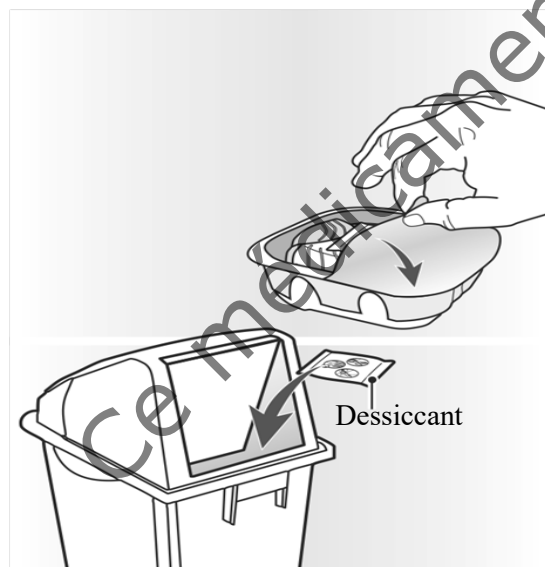
### Qu'est-ce que l'inhalateur ?

La première fois que vous utilisez Temybric 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 Temybric Ellipta contient



L'inhalateur est conditionné dans une barquette. **La barquette ne doit être ouverte que lorsque vous êtes prêt à inhaler la première dose de médicament.** 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.



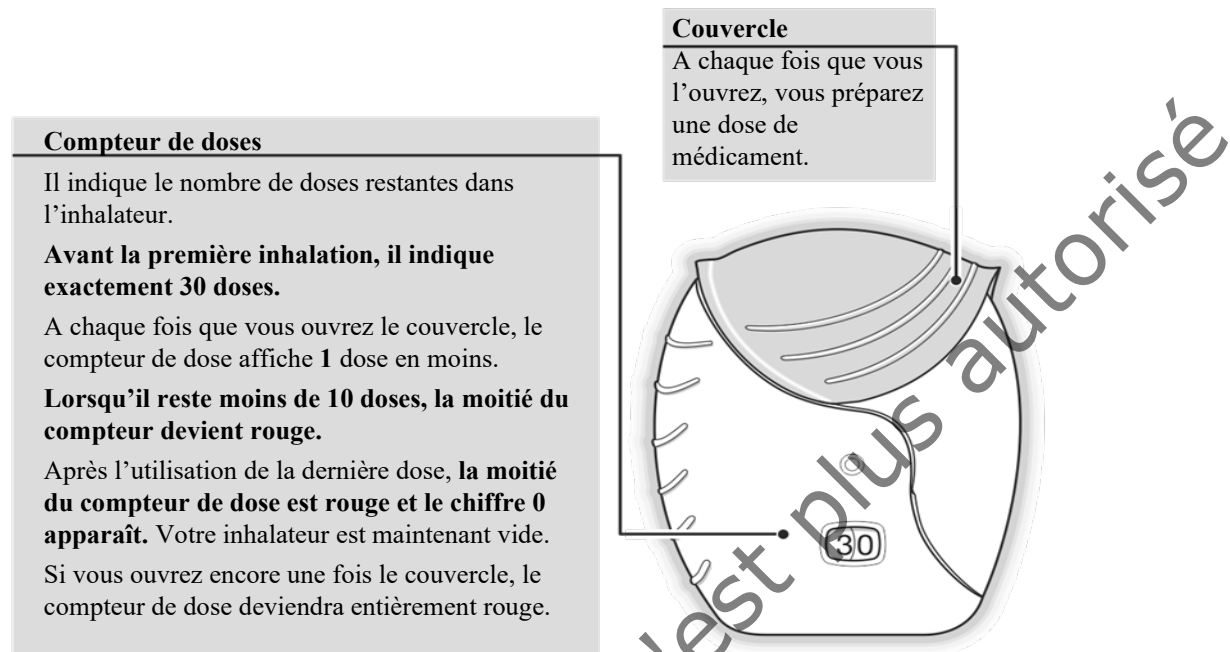
Lorsque vous sortez l'inhalateur de la barquette scellée, il sera en position « fermé ». **N'ouvrez l'inhalateur que lorsque vous êtes prêt à inhaler votre dose de médicament.** Inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet. 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 30 doses (quantité pour 30 jours) ou à l'inhalateur de 14 doses (quantité pour 14 jours).

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

**Si vous ouvrez et fermez le couvercle sans inhaler le médicament, la dose sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur.** Néanmoins, cette dose ne sera plus disponible pour l'inhalation suivante.

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



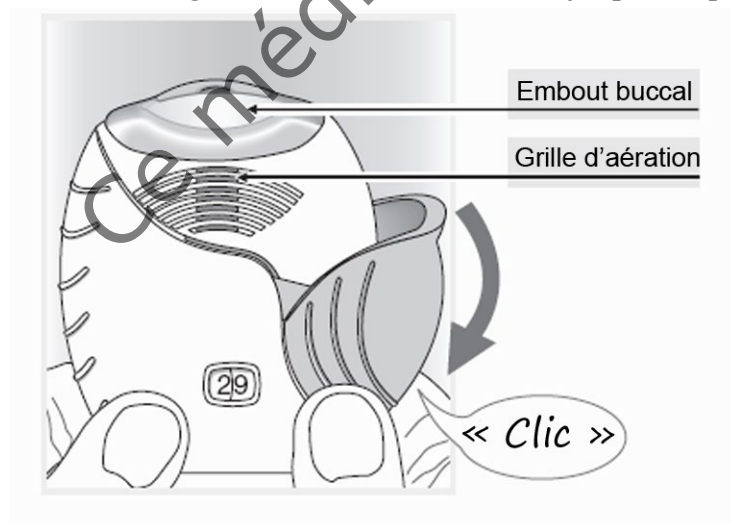
Pour l'inhalateur de 14 doses, le compteur de doses sera à moitié rouge lorsqu'il restera moins de 10 doses, puis restera à moitié rouge en indiquant le chiffre « 0 » lorsque la dernière dose aura été utilisée. Le compteur de doses s'affichera totalement en rouge si le couvercle est de nouveau ouvert.

### 2) Préparez une dose

**N'ouvrez le couvercle que lorsque vous êtes prêt à prendre 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.
- Ne secouez jamais l'inhalateur.

### 3) Inhalez votre médicament

- **Eloignez l'inhalateur de votre bouche et expirez autant que possible, sans que cela ne vous incommode.**  
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.

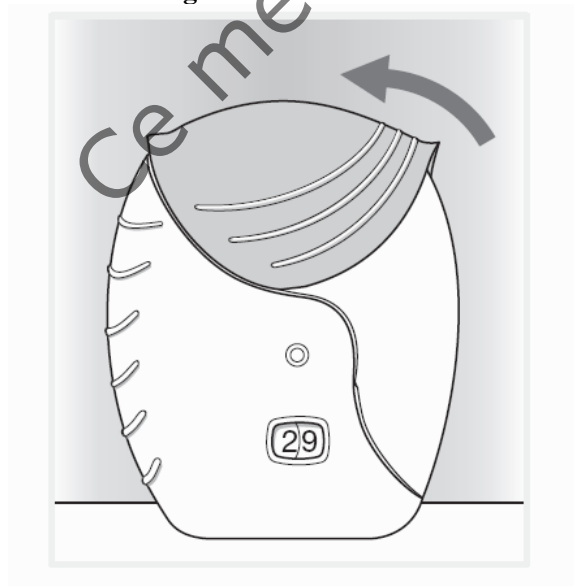
- Inspirez profondément et régulièrement, puis retenez votre souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes)
- Retirez l'inhalateur de votre bouche.
- Expirez lentement et doucement.

**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 **tissu sec avant** de fermer le couvercle.

### 4) Fermez l'inhalateur et rincez-vous la bouche.

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



- **Rincez-vous la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, n'avalez pas l'eau de rinçage.**  
Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.

Ce médicament n'est plus autorisé