

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

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

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

Populations spécifiques

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Incruse est destiné à une utilisation par inhalation exclusivement.

Instructions pour l'utilisation :

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Préparer une dose

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

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

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

b) Comment prendre le médicament

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

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

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

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

c) Fermer l'inhalateur

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

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

Bronchospasme paradoxal

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

Aggravation de la maladie

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

Effets cardiovasculaires

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

Activité anti-muscarinique

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

Excipients

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

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

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

Autres anti-muscariniques

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

Interactions métaboliques ou avec les transporteurs

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

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

Autres médicaments de la BPCO

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Pharyngite	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Troubles cardiaques	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Rythme idioventriculaire accéléré	Peu fréquent
	Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent
	Extrasystoles supraventriculaires	Peu fréquent
	Tachycardie	Fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Constipation	Peu fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Électrophysiologie cardiaque

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

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

Efficacité clinique

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

Etudes pivots d'efficacité :

Effets sur la fonction pulmonaire

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

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

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

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

µg = microgrammes

¹Moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95%)

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

Résultats sur les symptômes

Dyspnée :

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

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

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

amélioré d'au moins 1 unité le score focal TDI avec Incruse (53 %) qu'avec le placebo (41 %) à la semaine 24 dans l'étude de 24 semaines.

Qualité de vie liée à la santé :

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

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

Exacerbations de la BPCO

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

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

Utilisation de médicaments dits "de secours"

Dans l'étude de 12 semaines, Incruse a entraîné une diminution statistiquement significative de l'utilisation de salbutamol comme médicament de secours par rapport au placebo (en moyenne, réduction de 0,7 bouffées par jour au cours des semaines 1-12, $p = 0,025$) et a été associé à un pourcentage plus élevé de jours sans médicament de secours (en moyenne 46,3 %) comparativement au placebo (en moyenne 35,2 % ; aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation). Dans l'étude de 24 semaines de traitement avec Incruse, la moyenne (écart-type) de la variation du nombre de bouffées de salbutamol pris en tant que médicament dit "de secours" sur la période de 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion était -1,4 (0,20) pour le placebo et -1,7 (0,16) pour Incruse (différence = -0,3 [IC 95% : -0,8 ; 0,2] ($p = 0,276$)). Les patients recevant Incruse avaient un pourcentage plus élevé du nombre de jours sans médicament de secours (en moyenne 31,1%) comparativement au placebo (en moyenne 21,7%). Aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation.

Etudes d'efficacité

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

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

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

d'exacerbation ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'effet d'Incruse sur les exacerbations de BPCO.

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'umeclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le bromure d'umeclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination

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

Caractéristiques dans des populations particulières de sujets ou de patients

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Autres populations particulières

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme en se fondant sur les études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse. Dans les études non cliniques réalisées avec le bromure d'umeclidinium, les effets ont été ceux associés typiquement à l'action pharmacologique principale des antagonistes des antimuscariniques et/ou à l'irritation locale.

Toxicité sur la reproduction

Le bromure d'umeclidinium n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins. Une étude pré- et post-natale conduite chez le rat a mis en évidence une diminution de la prise de poids et de la consommation de nourriture des mères et une légère diminution du poids des animaux nouveau-nés avant sevrage, après administration sous-cutanée de bromure d'umeclidinium aux mères à la dose de 180 microgrammes/kg/jour (environ 80 fois l'exposition clinique humaine à 55 microgrammes de bromure d'umeclidinium sur la base de l'ASC).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

Boîtes contenant un inhalateur de 7 ou 30 doses.

Conditionnement multiple de 3 inhalateurs x 30 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Voir la rubrique 4.2. pour les instructions pour l'utilisation.

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

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

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

EU/1/14/922/001
EU/1/14/922/002
EU/1/14/922/003

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Royaume-Uni

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)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de six mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué ci après, les mesures suivantes :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EXTERIEUR (CONDITIONNEMENT UNITAIRE & CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT)

55 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incruse 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose umeclidinium (bromure d'umeclidinium)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation, en récipient unidose.

1 inhalateur (Ellipta) de 7 doses.

1 inhalateur (Ellipta) de 30 doses.

Conditionnement multiple : 90 doses (3 inhalateurs Ellipta de 30 doses) - 3 x 30 doses.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée, UNE PRISE PAR JOUR

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Glaxo Group Ltd logo

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

EU/1/14/922/001 1 inhalateur (Elipta) de 7 doses

EU/1/14/922/002 1 inhalateur (Elipta) de 30 doses

EU/1/14/922/003 Conditionnement multiple : 90 doses (3 inhalateurs Elipta de 30 doses) - 3 × 30 doses

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

incruse ellipta

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

55 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incruse 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose umeclidinium (bromure d'umeclidinium)

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose et du stéarate de magnésium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 inhalateur de 30 doses.

Ellipta

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée, UNE PRISE PAR JOUR

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT 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

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

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

Glaxo Group Ltd logo

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

EU/1/14/922/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

incruse ellipta

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

OPERCULE EN ALUMINIUM DE LA BARQUETTE

55 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incruse 55 µg, poudre pour inhalation
umeclidinium (bromure d'umeclidinium)

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

Glaxo Group Ltd logo

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR

55 microgrammes

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

Incruse 55 µg, poudre pour inhalation
umeclidinium (bromure d'umeclidinium)

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines

Éliminer le :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7 doses

30 doses

6. AUTRES

Ellipta

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Incruse 55 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose

umeclidinium (bromure d'umeclidinium)

▼ 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 l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Incruse et dans quel cas est-il utilisé?

Qu'est ce qu'Incruse

Incruse contient une substance active appelée bromure d'umeclidinium, qui appartient à un groupe de médicament appelée *bronchodilatateurs*.

Dans quel cas Incruse est-il utilisé

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

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Incruse ?

N'utilisez jamais Incruse :

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

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

Mises en gardes et précautions

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

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

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

Difficultés respiratoires immédiates :

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

Arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement, car vous pourriez avoir un trouble grave que l'on appelle un bronchospasme paradoxal.

Problèmes au niveau des yeux pendant le traitement par Incruse

Si vous ressentez une douleur ou une gêne dans l'œil, une vision temporairement floue, des halos visuels ou des images colorées associés à des yeux rouges pendant le traitement avec Incruse :

Arrêtez son utilisation et demandez un avis médical immédiatement, car il pourrait s'agir d'une crise de glaucome aigu à angle fermé.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux **enfants et adolescents de moins de 18 ans**.

Autres médicaments et Incruse

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments de longue durée d'action, similaires à ce médicament, pour des problèmes respiratoires, comme le tiotropium. Vous ne devez pas utiliser Incruse ainsi que les autres médicaments.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Incruse contient du lactose

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

3. Comment utiliser Incruse ?

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

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

Ne pas dépasser la posologie prescrite par votre médecin.

Utiliser Incruse régulièrement

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

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

Comment utiliser l'inhalateur

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

Pour utiliser Incruse, vous inhalez le médicament de la bouche jusqu'aux poumons grâce à l'inhalateur Ellipta.

Si vos symptômes ne s'améliorent pas

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

contactez votre médecin dès que possible.

Si vous avez utilisé plus d'Incruse que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez d'utiliser Incruse

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

Si vous arrêtez d'utiliser Incruse

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables fréquents

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

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

Effets indésirables peu fréquents

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

- rythme cardiaque irrégulier
- constipation
- bouche sèche
- éruption cutanée

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. 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 Incruse ?

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

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

Conservez l'inhalateur dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et n'ouvrez l'opercule qu'au moment de la première inhalation. L'inhalateur peut être utilisé jusqu'à 6 semaines à partir de la date d'ouverture de la barquette. Dès que l'inhalateur est extrait de la barquette pour débiter le traitement, inscrivez la date à partir de laquelle il ne doit plus être utilisé sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet.

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

Si vous conservez votre inhalateur dans un réfrigérateur, laissez le revenir à température ambiante pendant au moins une heure avant de l'utiliser.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Incruse

La substance active est le bromure d'umeclidinium.

Chaque dose délivre (au niveau de l'embout buccal) 55 microgrammes d'umeclidinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium).

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

Qu'est ce que Incruse et contenu de l'emballage extérieur

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

La substance active se présente sous forme d'une poudre blanche située dans des plaquettes thermoformées distinctes dans l'inhalateur. Chaque inhalateur contient 7 ou 30 doses. Il existe aussi un conditionnement multiple de 90 doses (3 inhalateurs de 30 doses). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Royaume-Uni

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Instructions étape par étape

Qu'est que l'inhalateur ?

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

L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Jetez ce sachet – vous ne devez ni l'avaler ni l'inhaler.

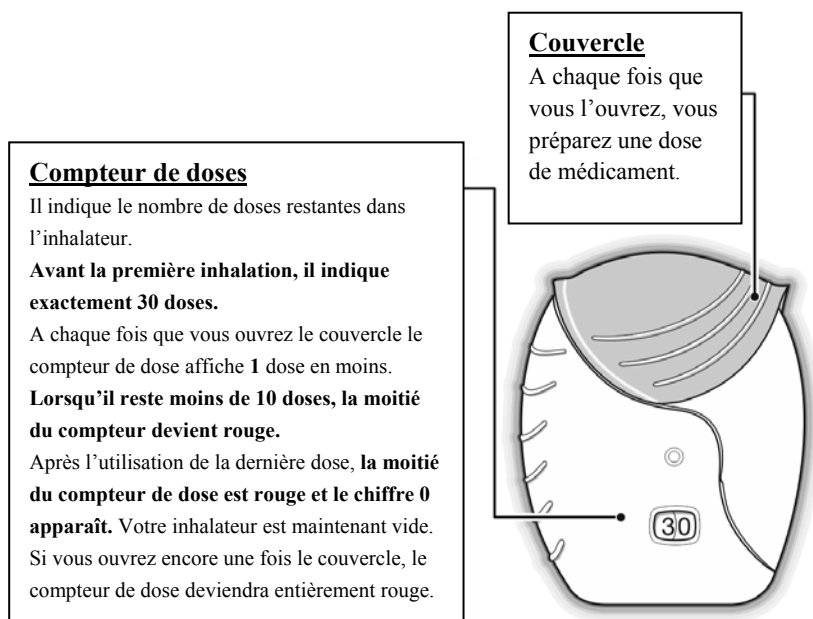
Lorsque vous sortez l'inhalateur de sa boîte (barquette scellée), il sera en position « fermé ». **Ne l'ouvrez que lorsque vous êtes prêt à inhaler votre dose de médicament.** Lorsque la barquette est ouverte, inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle vous devez jeter l'inhalateur est de 6 semaines à compter de la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée après la première ouverture.

Les instructions suivantes sont valables pour l'inhalateur, qu'il contienne 7 ou 30 doses.

Lisez ceci avant de prendre ce médicament

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

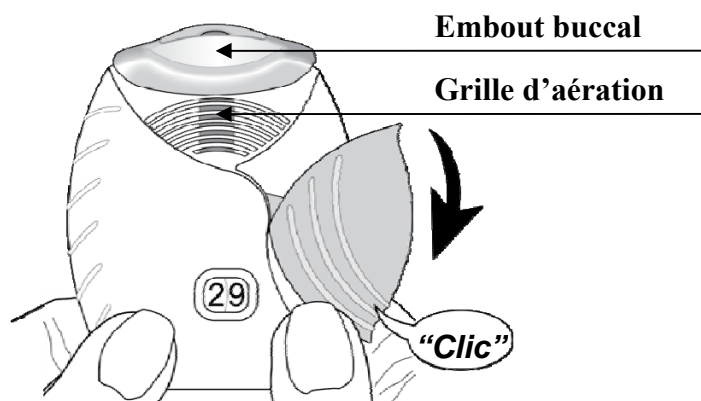
Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation.



1) 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.

2) Inhalez votre médicament

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



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

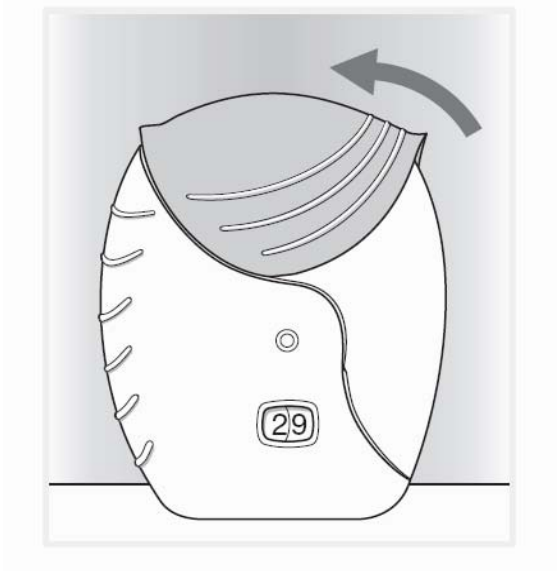
Ne bloquez pas la grille d'aération avec vos doigts.

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

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

3) Fermez l'inhalateur

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



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