

---

# RELVAR ELLIPTA

**Versión Abr2018 EMA - AEMPS**

100mcg – 25mcg DOSIS.

Furoato de fluticasona / vilanterol

POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.h, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1.- Nombre del Medicamento

RELVAR ELLIPTA 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, (unidosis).

## 2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

## Excipientes con Efecto Conocido

Cada dosis liberada contiene aproximadamente 25 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.a.

## 3. Forma Farmacéutica

Polvo para inhalación (unidosis)

(Polvo para Inhalación)

Polvo blanco para inhalación pre-dosificado (en unidades), el inhalador es de color gris claro con un protector de la boquilla de color azul claro y un contador de dosis.

## 4. Datos Clínicos

### 4.a.- Indicaciones Terapéuticas

#### Asma

RELVAR ELLIPTA está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista β2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β2 inhalados de acción prolongada.

#### EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

RELVAR ELLIPTA está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

### 4.b.- Posología y Forma de Administración

#### Posología

#### Asma

##### Adultos y Adolescentes de 12 Años de Edad y Mayores

Una inhalación de RELVAR ELLIPTA 92/22 microgramos una vez al día.

Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 15 minutos tras la inhalación de RELVAR ELLIPTA. Sin embargo, se debe informar al paciente de que es necesario el uso regular diario para mantener el control de los síntomas del asma y que debe continuar usándolo aun cuando no tenga síntomas.

Si aparecen síntomas en los periodos entre dosis, se debe usar un agonista β2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis de baja a intermedia de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β2 de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de RELVAR ELLIPTA 92/22 microgramos. Si los pacientes no están adecuadamente controlados con RELVAR ELLIPTA 92/22 microgramos, se puede aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de furoato de fluticasona/vilanterol que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique a criterio médico. Se debe ajustar la dosis de forma que se administre la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de RELVAR ELLIPTA 184/22 microgramos.

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de RELVAR ELLIPTA que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) en base a la gravedad de su enfermedad. Los prescriptores deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 100 microgramos de furoato de fluticasona (FF) es aproximadamente equivalente a 250 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día, mientras que 200 microgramos de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día.

#### Niños Menores de 12 Años de Edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELVAR ELLIPTA en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma.

No hay datos disponibles.

#### EPOC

##### Adultos de 18 Años de Edad y Mayores

Una inhalación de RELVAR ELLIPTA 92/22 microgramos una vez al día.

RELVAR ELLIPTA 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y de reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver secciones 4.d y 4.h).

Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 16-17 minutos tras la inhalación de RELVAR ELLIPTA.

#### Población Pediátrica

No hay un uso relevante de RELVAR ELLIPTA en la población pediátrica para la indicación de EPOC.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes de Edad Avanzada (>65 años)

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.b).

##### Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.b).

##### Insuficiencia Hepática

En estudios con sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave se observó un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ambos Cmax y AUC) (ver sección 5.b).

Se debe tener precaución cuando se prescriben dosis a pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con los corticosteroides.

La dosis máxima para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave es de 92/22 microgramos (ver sección 4.d).

## Forma de Administración

RELVAR ELLIPTA se administra solo por vía inhalatoria.

Debe administrarse a la misma hora del día, cada día.

La decisión final sobre si la administración debe ser por la mañana o por la noche se deja a elección del médico.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe administrarse al día siguiente a la hora habitual.

Si se conserva en nevera, se debe dejar que el inhalador vuelva a temperatura ambiente durante por lo menos una hora antes de utilizarlo.

Cuando el inhalador se utiliza por primera vez, no es necesario comprobar que funciona correctamente, ni prepararlo de ninguna forma especial para su uso. Se deben seguir las instrucciones de uso paso a paso.

El inhalador ELLIPTA está envasado en una bandeja que contiene una bolsa desecante para reducir la humedad. Una vez abierto se debe desechar la bolsa desecante, no se debe abrir, ingerir o inhalar.

Se debe advertir al paciente de que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis.

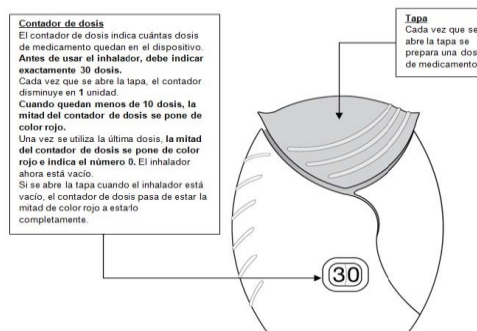
Cuando se saca el inhalador de la bandeja, estará en la posición "cerrado". La fecha de "desechar el", debe escribirse en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador debe desecharse. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

Después de la inhalación, los pacientes deben enjuagar la boca con agua, sin tragarla.

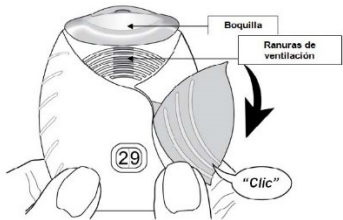
Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador ELLIPTA de 30 dosis (30 días de tratamiento), también aplican para el inhalador ELLIPTA de 14 dosis (14 días de tratamiento).

## Instrucciones de Uso

1. Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador
  - Si la tapa del inhalador se abre y cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.
  - No es posible administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.
2. Cómo preparar una dosis
  - Abrir la tapa cuando esté preparado para administrarse una dosis. **No agitar el inhalador.**
  - Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'.
  - El medicamento está ahora preparado para ser inhalado. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad.



- Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará el medicamento. Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.



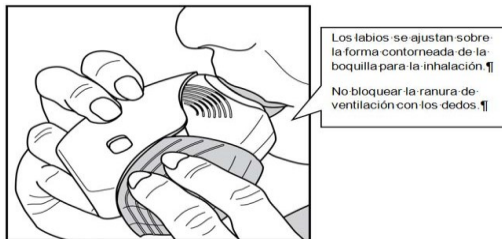
### 3. Cómo inhalar el medicamento

- Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda.
- No espirar dentro del inhalador.
- Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla.
- No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos.
- Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la respiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.

Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o notar el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.

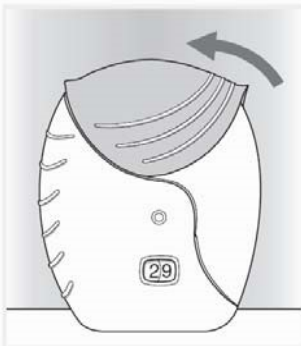
Si quiere limpiar la boquilla utilice un pañuelo seco antes de cerrar la tapa.

4. Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca
  - Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.



Enjuagarse la boca con agua, una vez utilizado el inhalador.

- Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como ulceraciones en la boca o garganta.



## 4.c.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.a

## 4.d.- Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

### Empeoramiento de la Enfermedad

El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma o una exacerbación aguda en la EPOC, para lo que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol en asma o EPOC, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

Durante el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol pueden producirse acontecimientos adversos relacionados con el asma y exacerbaciones de la enfermedad. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA**.

### Broncoespasmo Paradójico

Tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias. Se debe de tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA** inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

### Efectos Cardiovasculares

Con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, incluido **RELVAR ELLIPTA**, se pueden observar efectos cardiovasculares como arritmias cardíacas, por ejemplo taquicardia supraventricular y extrasístoles. En un estudio controlado con placebo en pacientes con EPOC moderada y con antecedentes, o riesgo elevado de

enfermedad cardiovascular, no se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol comparado con placebo (ver sección 5.a). Sin embargo, furoato de fluticasona/vilanterol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos.

## Pacientes con Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se debe usar la dosis de 92/22 microgramos y se debe controlar a los pacientes por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver sección 5.b).

## Efectos Sistémicos de los Corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Furoato de fluticasona/vilanterol se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

## Alteraciones Visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha reportado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. La coriorretinopatía central grave es una reacción adversa con una frecuencia de aparición rara que se caracteriza por la acumulación de fluido subretinal y que finalmente puede ocasionar desprendimiento de retina. La CRSC típicamente afecta un solo ojo y puede causar visión borrosa y distorsionada en el ojo afectado a menudo con los objetos más pequeños. Los pacientes también pueden presentar dificultad con las luces brillantes y sensibilidad de contraste.

Aunque el mecanismo exacto que conduce a algunos pacientes a desarrollar CRSC es desconocido, varios posibles factores de riesgo han sido descritos e incluyen el uso de corticoides sistémicos, embarazo y síndrome de Cushing. Sin embargo, se ha descrito recientemente, después de la administración local de corticoides vía inhalada e intranasal, epidural, intraarticular, dérmica y periocular. Este efecto puede ocurrir con todas las formulaciones de corticoides.

## Hiperglicemia

Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

## Neumonía en Pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con

EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

**RELVAR ELLIPTA** 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de que se produzcan reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver sección 4.h).

- Neumonía en Pacientes con Asma

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue frecuente con la dosis más alta. La incidencia de neumonía en pacientes con asma que utilizaban la dosis de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol fue numéricamente mayor en comparación con los que recibían la dosis de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol o placebo (ver sección 4.h). No se identificaron factores de riesgo.

### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

## 4.e.- Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol a las dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación de la dosis.

### Interacción con Betabloqueantes

Los bloqueantes  $\beta$ 2-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes  $\beta$ 2-adrenérgicos no selectivos y selectivos a menos que existan razones de peso para su uso.

### Interacción con Inhibidores del CYP3A4

Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido aclaramiento debido a un intenso metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se recomienda tener precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, ritonavir, medicamentos que contienen cobicistat), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol. Se debe evitar la administración conjunta, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides. Se realizó un estudio de

interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del AUC(0-24) y Cmax de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del AUC (0-t) y Cmax de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas  $\beta_2$  como el ritmo cardíaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QTcF.

### Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

Furoato de fluticasona y vilanterol son ambos sustratos de la glicoproteína-P (P-gp). En un estudio clínico farmacológico realizado en sujetos sanos a los que se administró conjuntamente vilanterol y verapamilo, potente inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A4, no se observó ningún efecto significativo en la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

### Medicamentos Simpaticomiméticos

La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. **RELVAR ELLIPTA** no debe utilizarse en combinación con otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada.

### Población Pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

## 4.f.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver sección 5.c). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifrenato en mujeres embarazadas.

Solo se debe considerar la administración de furoato de fluticasona/vilanterol en mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

### Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de furoato de fluticasona y vilanterol trifrenato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y  $\beta_2$  agonistas fueron detectados en la leche materna (ver sección 5.c). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona/vilanterol trifrenato sobre la fertilidad (ver sección 5.c).

## 4.g.- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de furoato de fluticasona o vilanterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infecciones del tracto respiratorio superior, Bronquitis, Gripe, Candidiasis en la boca y garganta	Comunes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, y urticaria	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy comunes Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.d)	Poco Comunes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos cardíacos	Extrasístoles Palpitaciones Taquicardia	Poco comunes Raras Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Broncoespasmo paradójico Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis, Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Raro Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Dolor de espalda, Fracturas**, Espasmos musculares	Comunes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Comunes

## 4.h.- Reacciones Adversas

### Resumen del Perfil de Seguridad

Los resultados de ensayos clínicos amplios en asma y en EPOC fueron utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a furoato de fluticasona/vilanterol. En el programa de desarrollo clínico en asma fueron incluidos un total de 7034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6237 sujetos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Las reacciones adversas de furoato de fluticasona y vilanterol notificadas con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. A excepción de la neumonía y las fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los ensayos clínicos, la neumonía y las fracturas se observaron generalmente con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

### Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se enumeran clasificadas por órganos y frecuencia de la ocurrencia. La frecuencia de la ocurrencia se define como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ). Dentro de cada grupo, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

\*, \*\* Ver a continuación "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

### Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

#### \*Neumonía (ver sección 4.d.)

En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC con una exacerbación en el año anterior (n = 3255), el número de casos de neumonía por 1000 pacientes-año fue 97.9 con FF/VI 184/22, 85.7 en el grupo FF/VI 92/22 y 42.3 en el grupo VI 22. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1000 pacientes-año fueron 33.6, 35.5 y 7.6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1000 pacientes-año fueron 35.1 para FF/VI 184/22, 42.9 con FF/VI 92/22, 12.1 con VI 22. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal (ajustados por exposición) fueron 8.8 para FF/VI 184/22 frente a 1.5 para FF/VI 92/22 y 0 para VI 22.

En un estudio controlado con placebo (SUMMIT) en pacientes con EPOC moderada (el porcentaje medio del FEV1 post-broncodilatador en la selección fue del 60%, SD 6%), y antecedentes, o un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, la incidencia de neumonía con FF/VI, FF, VI y placebo fue: reacciones adversas (6%, 5%, 4%, 5%); reacciones adversas graves (3%, 4%, 3%, 3%); muertes por neumonía adjudicadas al tratamiento (0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%); las tasas ajustadas por exposición (por cada 1000 tratamientos año) fueron: reacciones adversas (39.5, 42.4, 27.7, 38.4); eventos adversos graves (22.4, 25.1, 16.4, 22.2); muertes por neumonía adjudicadas al tratamiento (1.8, 1.5, 0.9, 1.4) respectivamente.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1000 pacientes-año fue 18.4 para FF/VI 184/22 frente a 9.6 para FF/VI 92/22 y 8.0 en el grupo placebo.

#### \*\*Fracturas

En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas fue baja de forma global en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia mayor en todos los grupos con **RELVAR ELLIPTA** (2%) en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos ( $< 1\%$ ). Aunque hubo más fracturas en los grupos de tratamiento con **RELVAR ELLIPTA** en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos, las fracturas típicamente asociadas al uso de corticosteroides (por ejemplo compresión espinal/fracturas vertebrales toracolumbares, fracturas de cadera y acetabulares) se produjeron en  $< 1\%$  en los brazos de tratamiento con **RELVAR ELLIPTA** y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT, la incidencia de todos los eventos de fractura con FF/VI, FF, VI y placebo fue del 2% en cada grupo; las fracturas asociadas normalmente con el uso de ICS fueron inferiores al

1% en cada grupo. Las tasas ajustadas por exposición (por cada 1000 tratamientos año) para todos los eventos de fractura fueron de 13.6, 12.8, 13.2, 11.5, respectivamente; para las fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS fueron de 3.4, 3.9, 2.4, 2.1, respectivamente.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7034 pacientes), la incidencia de fracturas fue  $< 1\%$ , y normalmente se asociaban con traumatismos.

En la fase de post comercialización se han reportado casos de coriorretinopatía central grave (CRSC por sus siglas en inglés) asociados a la administración de corticosteroides por vía local y sistémica (ver sección 4.d.)

### Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

## 4.i.- Sobredosis

### Síntomas y Signos

Una sobredosis de furoato de fluticasona/vilanterol puede producir signos y síntomas debido a la acción de los componentes por separado, incluyendo aquellos que se observan con una sobredosis de otros  $\beta_2$ -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver sección 4.d).

### Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con furoato de fluticasona/vilanterol. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir el tratamiento de soporte necesario y un seguimiento apropiado.

Solo se debe considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos cuando se produzcan efectos clínicamente relevantes debidos a una sobredosis grave de vilanterol y que no respondan a las medidas de soporte. Los betabloqueantes cardioselectivos se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

## 5. Propiedades Farmacológicas

### 5. a. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Adrenérgicos y otros agentes para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, código ATC: R03AK10.

### Mecanismo de Acción

Furoato de fluticasona y vilanterol son dos tipos de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista selectivo del receptor  $\beta_2$  de acción prolongada).

### Efectos Farmacodinámicos

#### Furoato de Fluticasona

Furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorinado con una potente actividad anti-inflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas del asma y EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos

tipos celulares (por ejemplo, eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, citoquinas y quimiocinas involucradas en la inflamación).

## Vilanterol Trifenatato

Vilanterol trifenatato es un agonista selectivo  $\beta_2$ -adrenérgico de acción prolongada (LABA).

El efecto farmacológico de los fármacos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, incluido vilanterol trifenatato, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación de la adenosín trifosfato (ATP) a la adenosín monofosfato - 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles del AMP cíclico produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Se producen interacciones moleculares entre los corticosteroides y LABAs, por las que los esteroides activan el gen del receptor  $\beta_2$  aumentando el número de receptores y la sensibilidad, y los LABAs preparan al receptor glucocorticoide para la activación dependiente de esteroides y aumentan la translocación nuclear celular. Estas interacciones sinérgicas se reflejan en un aumento de la actividad anti-inflamatoria, que se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en una variedad de células inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma y EPOC. En células mononucleares de sangre periférica de sujetos con EPOC, se observó un mayor efecto antiinflamatorio en presencia de la combinación con furoato de fluticasona/vilanterol comparado con furoato de fluticasona en monoterapia a concentraciones alcanzadas con dosis clínicas. El potencial efecto antiinflamatorio del componente LABA fue similar al obtenido con otras combinaciones ICS/LABA.

## Eficacia Clínica y Seguridad

### Asma

Tres estudios fase III aleatorizados, doble ciego (HZA106827, HZA106829 y HZA106837) de diferente duración evaluaron la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos estaban utilizando CSI (corticosteroides inhalados) con o sin LABA durante al menos 12 semanas antes de la visita 1. En el estudio HZA106837 todos los pacientes tuvieron al menos una exacerbación que requirió tratamiento con corticosteroides orales en el año anterior a la visita 1. HZA106827 tuvo una duración de 12 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=201] y FF 92 microgramos [n=205] en comparación con placebo [n=203], todos ellos administrados una vez al día. HZA106829 tuvo una duración de 24 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos [n=197] y FF 184 microgramos [n=194] ambos administrados una vez al día en comparación con 500 microgramos de PF dos veces al día [n=195].

En HZA106827/HZA106829 las variables co-primarias de eficacia fueron el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del FEV1 valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del periodo de tratamiento en todos los sujetos y la media ponderada de los valores seriados del FEV1 durante 0 a 24 horas después de la administración de la dosis calculado en un subconjunto de los sujetos al final del periodo de tratamiento. El cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el tratamiento fue una variable secundaria robusta. Los resultados de las variables primarias y de las principales variables secundarias de estos estudios se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1 - Resultados de las variables primarias y principales variables secundarias en HZA106827 y HZA106829**

No de estudio	HZA106829		HZA106827	
<b>Dosis de tratamiento de FF/VI*(microgramos)</b>	<b>FF/VI 184/22 una vez al día vs FF 184 una vez al día</b>	<b>FF/VI 184/22 una vez al día vs PF 500 una vez al día</b>	<b>FF/VI 92/22 una vez al día vs FF 92 una vez al día</b>	<b>FF/VI/92/22 una vez al día vs placebo una vez al día</b>
<b>Cambios respecto a los valores basales en el FEV1 valle por el método de Última Observación Realizada (LOCF)</b>				
Diferencia de tratamiento Valor p (IC 95%)	193 ml p<0.001 (108; 277)	210 ml p<0.001 (127; 294)	36 ml p=0.405 (-48; 120)	172 ml p<0.001 (87; 258)
<b>Media ponderada de los valores seriados del FEV1 en las 0-24 horas después de la dosis</b>				
Diferencia de tratamiento Valor p (IC 95%)	136 ml p=0.048 (1; 270)	206 ml p=0.003 (73; 339)	116 ml p=0.06 (-5; 236)	302 ml p<0.001 (178; 426)
<b>Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate</b>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	11.7% p<0.001 (4.9; 18.4)	6.3% p=0.067 (-0.4; 13.1)	10.6% p<0.001 (4.3; 16.8)	19.3% p<0.001 (13.0; 25.6)
<b>Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin síntomas</b>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	8.4% p=0.010 (2.0; 14.8)	4.9% p=0.137 (-1.6; 11.3)	12.1% p<0.001 (6.2; 18.1)	18.0% p<0.001 (12.0; 23.9)
<b>Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la mañana</b>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	33.5 l/min p<0.001 (22.3; 41.7)	32.9 l/min p<0.001 (24.8; 41.1)	14.6 l/min p<0.001 (7.9; 21.3)	33.3 l/min p<0.001 (26.5; 40.0)
<b>Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la noche</b>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	30.7 l/min p<0.001 (22.5; 38.9)	26.2 l/min p<0.001 (18.0; 34.3)	12.3 l/min p<0.001 (5.8; 18.8)	28.2 l/min p<0.001 (21.7; 34.8)

\*FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

HZA106837 tuvo una duración de tratamiento variable (desde un mínimo de 24 semanas a un máximo de 76 semanas, en el que la mayoría de los pacientes fueron tratados durante al menos 52 semanas). En HZA106837, los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=1009] o FF 92 microgramos [n=1010] ambos administrados una vez al día. En HZA106837 la variable primaria fue el tiempo hasta la primera exacerbación asmática grave. Una exacerbación asmática grave se definió como un empeoramiento del asma que requirió el uso de corticosteroides sistémicos

durante al menos 3 días, o una hospitalización o visita a urgencias como consecuencia de que el asma requirió el uso de corticosteroides sistémicos. Se evaluó también como variable secundaria el cambio medio ajustado respecto los valores basales en el FEV1 valle.

En HZA106837 el riesgo de tener una exacerbación asmática grave en pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos se redujo en un 20% en comparación con FF 92 microgramos en monoterapia (hazard ratio 0.795; p=0.036 IC 95% 0.642; 0.985). La tasa de exacerbaciones asmáticas graves por paciente y año fue 0.19 en el grupo FF 92 microgramos (aproximadamente 1 cada 5 años) y 0.14 en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos (aproximadamente 1 cada 7 años). La proporción de la tasa de exacerbaciones para furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a FF 92 microgramos fue 0.755 (IC 95% 0.603; 0.945). Esto representa una reducción del 25% en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves para los sujetos tratados con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos (p=0.014). El efecto broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol se mantuvo durante un año de tratamiento en el que no hubo evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia). Furoato de fluticasona/vilanterol 92 /22 microgramos demostró de forma consistente la mejora en el FEV1 valle de 83 ml a 95 ml en las semanas 12. 36 y 52 y al final del estudio en comparación con FF 92 microgramos (p<0.001 IC 95% 52; 126 ml al final del estudio). El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos estuvieron bien controlados (ACQ7 <0.75) al final del tratamiento en comparación con el 36% de los sujetos en el grupo FF 92 microgramos (p<0.001 IC 95% 1.23; 1.82).

### Estudios Frente a las Combinaciones con Salmeterol/Propionato de Fluticasona

En un estudio de 24 semanas de duración (HZA113091) en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente se demostró mejoras en la función pulmonar respecto a los valores basales tanto con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día por la noche como con salmeterol/PF 50/250 microgramos administrado dos veces al día. El aumento medio ajustado entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada durante 0 a 24 horas del FEV1 de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) y 377 ml (salmeterol/PF) demostró una mejora global en la función pulmonar durante 24 horas para ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 37 ml entre los grupos no fue estadísticamente significativa (p=0.162). En el FEV1 valle los sujetos en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol alcanzaron un cambio medio en LS de 281 ml respecto a los valores basales y los sujetos en el grupo salmeterol/PF un cambio de 300 ml; (la diferencia media ajustada entre tratamientos de 19 ml (IC 95% -0.073; 0.034) no fue estadísticamente significativa (p=0.485).

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 24 semanas (201378) para demostrar la no inferioridad de furoato de fluticasona /vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día frente a salmeterol/PF 50/250 microgramos administrado dos veces al día, en adultos y adolescentes cuyo asma estaba bien controlada después de 4 semanas de tratamiento abierto con salmeterol/PF 50/250 microgramos administrados veces al día (N = 1504). Los sujetos aleatorizados a FF/VI administrado una vez al día mantuvieron la función pulmonar comparable a la de los pacientes aleatorizados a salmeterol/PF administrado dos veces al día [diferencia en el FEV1 valle de +19 ml (CI del 95%: -11. 49)].

No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otras combinaciones CSI/LABA que comparen de forma adecuada los efectos de las exacerbaciones en asma.

### Furoato de fluticasona en Monoterapia

Un estudio de 24 semanas de duración aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (FFA112059) evaluó la seguridad y eficacia de FF 92 microgramos una vez al día [n=114] y PF 250 microgramos dos veces al día [n=114] frente a placebo [n=115] en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos tuvieron que estar tratados con una dosis estable de un CSI durante al menos 4 semanas antes de la visita 1 (visita de selección) y no se permitía el uso de LABAs en las 4 semanas anteriores a la visita 1. La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del FEV1 valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del periodo de tratamiento. Una variable secundaria robusta fue el cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. En la semana 24, aumentó el FEV1 valle en 146 ml (IC 95% 36; 257 ml; p=0.009) y 145 ml (IC 95% 33; 257 ml; p=0.011) con FF y PF respectivamente en comparación con placebo. Se aumentó el porcentaje de días sin medicación de rescate en 14.8% (IC 95% 6.9; 22.7; p<0.001) y 17.9% (IC 95% 10.0; 25.7; p<0.001) con FF y PF respectivamente frente a placebo.

### Estudio de Exposición a Alérgenos

En un estudio (HZA113126) cruzado de cuatro brazos a dosis repetidas, controlado con placebo en pacientes con asma leve se evaluó el efecto broncoprotector de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en la respuesta asmática temprana y tardía a alérgenos inhalados. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, FF 92 microgramos, vilanterol 22 microgramos o placebo una vez al día durante 21 días seguidos de una exposición a alérgenos 1 hora después de la dosis final. Los alérgenos fueron ácaros de polvo, caspa de gato, polen de abedul; la selección se basó en las pruebas de detección individual. Las mediciones de los valores seriados del FEV1 se compararon con los valores previos a la exposición a alérgenos medidos tras la inhalación de solución salina (valores iniciales). En general, se observaron efectos mayores sobre la respuesta asmática temprana con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos o vilanterol 22 microgramos en monoterapia. Tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos como FF 92 microgramos suprimieron prácticamente la respuesta asmática tardía en comparación con vilanterol en monoterapia. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos proporcionó una mayor protección frente a la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos en comparación con FF y vilanterol en monoterapia evaluada el Día 22 mediante la prueba de provocación con metacolina.

### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El programa de desarrollo clínico en EPOC incluyó un estudio de 12 semanas (HZA113107), dos estudios de 6 meses (HZA112206, HZA112207) y dos estudios de un año de duración (HZA102970, HZA102871) aleatorizados y controlados en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC. Estos estudios incluían medidas de función pulmonar, disnea y exacerbaciones moderadas y graves.

### Estudios de Seis Meses

Los estudios HZA112206 y HZA112207 fueron de 24 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos que comparaban el efecto de la combinación frente a vilanterol y FF en monoterapia y frente a placebo. HZA112206 evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 46 /22 microgramos [n=206] y furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=206] en comparación con FF 92 microgramos [n=206], vilanterol 22 microgramos [n=205] y placebo [n = 207], todos administrados una vez al día. HZA112207 evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=204] y furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos [n=205] en comparación con FF 92 microgramos [n=204], FF 184 microgramos [n=203] y vilanterol 22 microgramos [n=203] y placebo [n = 205], todos administrados una vez al día.

Todos los pacientes debían tener antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año; que el cociente FEV1/FVC post-salbutamol fuera menor o igual a 0.70; que el FEV1 post-salbutamol fuera menor o igual a 70% del normal y tuvieran una puntuación de disnea por la Escala Modificada de Evaluación de la Disnea (mMRC)  $\geq 2$  (escala de 0 a 4) en la fase de selección. En la fase de selección, el FEV1 medio pre-broncodilatador fue 42.6% y 43.6% del normal, y la reversibilidad media fue 15.9% y 12.0% en HZA112206 y HZA112207, respectivamente. Las variables co-primarias en ambos estudios fueron la media ponderada del

FEV1 desde 0 a 4 horas tras la dosis el Día 168 y el cambio respecto a los valores basales del FEV1 valle pre-dosis el Día 169.

En un análisis integrado de ambos estudios, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos demostró mejoras clínicamente relevantes en la función pulmonar. El Día 169 furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos y vilanterol aumentaron la media ajustada del FEV1 valle en 129 ml (IC 95%: 91; 167 ml; p<0.001) y 83 ml (IC 95%: 46; 121 ml; p<0.001) respectivamente en comparación con placebo. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos aumentó el FEV1 valle en 46 ml en comparación con vilanterol (IC 95%: 8; 83 ml. p= 0.017). El Día 168 furoato de fluticasona/vilanterol 92 /22 microgramos y vilanterol aumentaron la media ajustada de la media ponderada del FEV1 durante 0 a 4 horas en 193 ml (IC 95%: 156; 230 ml; p<0.001) y 145 ml (IC 95%: 108; 181 ml. p<0.001) respectivamente en comparación con placebo. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos aumentó la media ajustada de la media ponderada del FEV1 durante 0 a 4 horas en 148 ml en comparación con FF en monoterapia (IC 95%: 112; 184 ml; p< 0.001).

## Estudios de 12 Meses

Los estudios HZC102970 y HZC102871 fueron estudios de 52 semanas de duración aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos que comparaban el efecto de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, furoato de fluticasona/vilanterol 46/22 microgramos con vilanterol 22 microgramos, todos administrados una vez al día, sobre la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en sujetos con EPOC que tenían antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año y un cociente FEV1/FVC post-salbutamol menor o igual que 0.70 y un FEV1 post-salbutamol menor o igual al 70% del normal y un historial documentado de  $\geq 1$  exacerbación de EPOC que requirió antibióticos y/o corticosteroides orales u hospitalización en los 12 meses anteriores a la visita 1. La variable primaria fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves. Las exacerbaciones moderadas/graves se definieron como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalización de los pacientes. Ambos estudios tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas durante el cual todos los sujetos recibieron de forma abierta salmeterol/PF 50/250 dos veces al día para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de asignar al azar la medicación del estudio ciego durante 52 semanas. Antes del periodo de pre-inclusión, los sujetos interrumpieron el uso de medicación previa para la EPOC a excepción de los broncodilatadores de acción corta. Durante el periodo de tratamiento no estaba permitido el uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos), medicamentos con la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas orales  $\beta_2$ , y las preparaciones de teofilina. Los corticosteroides orales y antibióticos estaban permitidos bajo directrices específicas de uso para el tratamiento de exacerbaciones agudas de la EPOC. Los sujetos utilizaron salbutamol en función de las necesidades a lo largo de los estudios.

Los resultados de ambos estudios demostraron que el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos una vez al día conllevaba una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC menor que con vilanterol (Tabla 2).

**Tabla 2: Análisis de tasas de exacerbaciones tras 12 meses de tratamiento**

Variable	HZC102970		HZC102871		HZC102970 y HZC102871 integrado		
	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=806)	
<b>Exacerbaciones moderadas y graves</b>							
Tasa media anual ajustada	1.14	0.90	1.05	0.70	1.11	0.81	
Ratio vs VI (IC 95%)		0.79 (0.64; 0.97)		0.66 (0.54; 0.81)		0.73 (0.63; 0.84)	
Valor p % reducción (IC 95%)		0.024	21 (3; 36)	<0.001	34 (19; 46)	<0.001	27 (16; 37)
Diferencia absoluta en número por año vs VI (IC 95%)		0.24 (0.03; 0.41)		0.36 (0.20; 0.48)		0.30 (0.18; 0.41)	
<b>Tiempo hasta la primera exacerbación:</b>							
Hazard ratio (IC 95%)		0.80 (0.66; 0.99)		0.72 (0.59; 0.89)		0.76 (0.66; 0.88)	
Valor p		0.036		0.002		p<0.001	

En un análisis integrado de HZC102970 y HZC102871 a la semana 52, se observó una mejora en la media ajustada del FEV1 valle (42 ml IC 95%: 19; 64 ml; p<0.001) al comparar furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a vilanterol 22 microgramos. El efecto broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol se mantuvo desde la primera dosis y a lo largo de un año de tratamiento sin evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia).

En general, a través de los dos estudios combinados 2009 pacientes (62%) tenían antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares en la fase de selección. La incidencia de antecedentes/factores de riesgo

cardiovasculares fue similar en todos los grupos de tratamiento en los que los pacientes tenían más frecuentemente hipertensión (46%), seguidos de hipercolesterolemia (29%) y diabetes mellitus (12%). Se observaron efectos similares en la reducción de exacerbaciones moderadas y graves en este subgrupo en comparación con la población total. En pacientes con antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos produjo una disminución significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC en comparación con vilanterol (tasa anual media ajustada de 0.83 y 1.18 respectivamente. 30% de reducción (IC 95%: 16; 42%; p<0.001)). También se observaron mejoras en la media ajustada del FEV1 valle (44 ml IC 95%: 15; 73ml. (p=0.003) en este subgrupo en la semana 52 cuando se comparaba el furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a vilanterol 22 microgramos.

## Estudios > 1 año de duración

SUMMIT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que evaluó el efecto sobre la supervivencia del furoato de fluticasona / vilanterol 92/22 microgramos comparado con placebo en 16485 sujetos. La variable primaria fue la mortalidad por todas las causas y la variable secundaria fue un objetivo compuesto por eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular durante el tratamiento, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable o ataque isquémico transitorio). Antes de la aleatorización, se requería que los pacientes interrumpieran los tratamientos previos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores de acción prolongada más corticosteroides inhalados (28%), broncodilatadores de acción prolongada en monoterapia (11%) y corticosteroides inhalados en monoterapia (4%). Los sujetos fueron luego aleatorizados para recibir furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, furoato de fluticasona 92 microgramos, vilanterol 22 microgramos, o placebo, y tratados durante una media de 1.7 años (SD = 0.9 años).

Los sujetos presentaban una EPOC moderada (porcentaje medio del FEV1 post-broncodilatador del 60% [SD = 6%]) y antecedentes, o un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular. En los 12 meses anteriores al estudio, el 61% de los pacientes no reportó ninguna exacerbación de EPOC y el 39% de los sujetos reportaron  $\geq 1$  exacerbación moderada/grave de EPOC. La mortalidad por todas las causas fue: furoato de fluticasona/vilanterol, 6.0%; placebo, 6.7%; furoato de fluticasona, 6.1%; vilanterol, 6.4%. La mortalidad por todas las causas ajustada a la exposición de 100 pacientes/año (%/año) fue: furoato de fluticasona/vilanterol, 3.1%/año; placebo, 3.5%/año; furoato de fluticasona, 3.2%/año; y vilanterol, 3.4%/año. El riesgo de mortalidad con furoato de fluticasona/vilanterol no fue significativamente diferente comparado con placebo (HR 0.88; CI del 95%: 0.74 a 1.04; p = 0.137). furoato de fluticasona (HR 0.96; CI del 95%: 0.81 a 1.15; p = 0.681) o vilanterol (HR 0.91. CI del 95%: 0.77 a 1.09, p = 0.299).

El riesgo del evento cardiovascular compuesto con furoato de fluticasona/vilanterol no fue significativamente diferente comparado con placebo (HR 0.93; CI del 95%: 0.75 a 1.14). furoato de fluticasona (HR 1.03; CI del 95%: 0.83 a 1.28) o vilanterol (HR 0.94; CI del 95%: 0.76 a 1.16).

## Estudios Frente a las Combinaciones con Salmeterol/Propionato de Fluticasona

En un estudio de 12 semanas de duración (HZC113107) en pacientes con EPOC ambos tratamientos, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día por la mañana y salmeterol/PF 50/500 microgramos administrado dos veces al día, demostraron mejoras respecto a los valores basales en la función pulmonar. El aumento de la media ajustada entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada del FEV1 durante 0 a 24 horas de 130 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) y 108 ml (salmeterol/PF) demostraron una mejora global en la función pulmonar durante las 24 horas en ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 22 ml (IC 95%: -18; 63 ml) entre los grupos no fue estadísticamente significativa (p=0.282). El cambio medio ajustado respecto a los valores basales del FEV1 valle en el Día 85 fue 111 ml en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol y 88 ml en el grupo salmeterol/PF; la diferencia de 23 ml (IC 95%: -20; 66) entre los grupos de tratamiento no fue clínicamente relevante o estadísticamente significativa (p=0.294). No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otros broncodilatadores establecidos que permitan comparar de forma adecuada los efectos sobre las exacerbaciones en EPOC.

## Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con **RELVAR ELLIPTA** en los diferentes grupos de la población pediátrica en EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con **RELVAR ELLIPTA** en uno o más grupos de la población pediátrica en asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5. b. Propiedades Farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona y vilanterol administrados por vía inhalatoria como furoato de fluticasona/vilanterol fue de promedio de 15.2% y 27.3%, respectivamente. La biodisponibilidad oral tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol fue baja, un promedio de 1.26% y <2%, respectivamente. Teniendo en cuenta esta baja biodisponibilidad oral, la exposición sistémica de furoato de fluticasona y vilanterol tras la inhalación es debida principalmente a la absorción de la porción inhalada de la dosis liberada al pulmón.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, tanto furoato de fluticasona como vilanterol se distribuyen ampliamente con unos volúmenes de distribución promedios en estado estacionario de 661 L y 165 L, respectivamente.

Tanto furoato de fluticasona como vilanterol tienen una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas in vitro de furoato de fluticasona y vilanterol en plasma humano fue alta, un promedio >99.6% y 93.9%, respectivamente. No hubo una disminución en el alcance de la unión a proteínas plasmáticas in vitro en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

Furoato de fluticasona y vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P (P-gp), sin embargo, se considera poco probable que la administración concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol con inhibidores P-gp altere la exposición sistémica de furoato de fluticasona o vilanterol ya que ambas son moléculas que se absorben bien.

### Biotransformación

En base a los resultados *in vitro*, las principales rutas del metabolismo de furoato de fluticasona y vilanterol en humanos están mediadas principalmente por el CYP3A4.

Furoato de fluticasona se metaboliza principalmente mediante hidrólisis del grupo carbotiato 5-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -agonista significativamente reducida.

### Eliminación

Tras la administración oral, furoato de fluticasona se eliminó en humanos principalmente mediante metabolismo a través de metabolitos que se excretan casi exclusivamente en las heces, con <1% de la dosis radioactiva recuperada eliminada en la orina.

Tras la administración oral, vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces, aproximadamente 70% y 30% de la dosis radioactiva respectivamente en un estudio en humanos radiomarcado realizado por vía oral. La semivida plasmática de eliminación aparente de vilanterol tras una administración única inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue, de promedio, 2.5 horas. La semivida de acumulación efectiva de vilanterol, determinada por la administración inhalada de dosis repetidas de vilanterol 25 microgramos, es de 16.0 horas en sujetos con asma y de 21.3 horas en sujetos con EPOC.

### Población Pediátrica

No se recomiendan modificaciones de las dosis en adolescentes (12 años o mayores).

No se ha estudiado la farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 12 años.

### Poblaciones Especiales

#### Pacientes de Edad Avanzada (> 65 años)

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol se determinaron en los estudios fase III en asma y EPOC. No hubo evidencia de que la edad (12-84) afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma.

No hubo evidencia de que la edad afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona en sujetos con EPOC, mientras que hubo un aumento (37%) en el AUC (0-24) de vilanterol en todos los rangos de edad observados de 41 a 84 años. Para sujetos de edad avanzada (84 años de edad) con bajo peso corporal (35 kg) se prevé que sea un 35% superior que en la población estimada (sujetos con EPOC de 60 años y peso corporal de 70 kg), mientras que la C<sub>max</sub> se mantuvo sin cambios. No es probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes.

No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos con asma y EPOC.

### Insuficiencia Renal

Un estudio clínico farmacológico de furoato de fluticasona/vilanterol mostró que la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no supuso una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol o unos efectos sistémicos más marcados de los agonistas β<sub>2</sub> o corticosteroides en comparación con los sujetos sanos.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

### Insuficiencia Hepática

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, hubo un aumento de la exposición sistémica a furoato de fluticasona (hasta tres veces lo medido mediante AUC (0-24)) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El aumento de la exposición sistémica de furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B; furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos) se asoció con una reducción promedio de 34% en el cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. La exposición sistémica de la dosis normalizada de furoato de fluticasona fue similar en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B o C).

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, no hubo un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol (C<sub>max</sub> y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A, B o C).

No hubo efectos clínicamente relevantes de la combinación furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos sistémicos de los β-adrenérgicos (ritmo cardiaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 22 microgramos) o con insuficiencia hepática grave (vilanterol, 12.5 microgramos) en comparación con sujetos sanos.

### Otras poblaciones especiales

En sujetos con asma, el AUC (0-24) estimado de furoato de fluticasona para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (12-13% de los sujetos) fue un promedio de 33% a 53% mayor en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que una mayor exposición sistémica en esta población esté asociada con un efecto mayor en la excreción de cortisol en orina de 24 horas. En promedio, se prevé que la C<sub>max</sub> de vilanterol sea de 220 a 287% mayor y el AUC (0-24) comparable para aquellos sujetos con antecedentes asiáticos en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que esta C<sub>max</sub> de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardiaco.

En sujetos con EPOC el AUC (0-24) estimado de furoato de fluticasona para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (13-14% de los sujetos) fue un promedio de 23% a 30% mayor en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, no hubo evidencia de que este aumento de exposición sistémica en esta población esté asociada con un mayor efecto en la excreción de cortisol en orina de 24 horas. No hubo efectos de raza en los parámetros farmacocinéticos estimados de vilanterol en sujetos con EPOC.

### Género, Peso e IMC

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC (índice de masa corporal) influyeran en la farmacocinética de furoato de fluticasona en base al análisis farmacocinético poblacional de los resultados de fase III en 1213 sujetos con asma (712 mujeres) y 1225 sujetos con EPOC (392 mujeres).

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC influyeran en la farmacocinética de vilanterol en base a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 mujeres) y 1091 sujetos con EPOC (340 mujeres).

No es necesario el ajuste de dosis por género, peso o IMC.

## 5.3.- Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides o β<sub>2</sub>-agonistas. La administración de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol no conllevaba ninguna nueva toxicidad significativa.

### Genotoxicidad y Carcinogenicidad

#### Furoato de Fluticasona

Furoato de fluticasona no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios ni carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones similares a las dosis máximas recomendadas en humanos basadas en el AUC.

### Trifenatato de Vilanterol

En estudios de toxicidad genética, vilanterol (como α-fenilcinamato) y el ácido trifenílacético no resultaron genotóxicos. Lo cual indica que vilanterol (como trifenatato) no representa un peligro genotóxico para humanos.

De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas β<sub>2</sub>, en los estudios de inhalación a tiempo real trifenatato de vilanterol produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 2 o 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, en base al AUC.

### Toxicidad Reproductiva

#### Furoato de Fluticasona

Los efectos observados tras la administración inhalada de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol en ratas fueron similares a los que se observaron con furoato de fluticasona en monoterapia.

El furoato de fluticasona no resultó teratogénico en ratas ni conejos, pero produjo retraso en el desarrollo en ratas y produjo abortos en conejos a dosis tóxicas para la madre. No se observaron efectos sobre el desarrollo en ratas expuestas a dosis aproximadamente 3 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el AUC.

### Trifenatato de Vilanterol

El trifenatato de vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el trifenatato de vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros β<sub>2</sub>-agonistas (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 84 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el AUC.

Ni el furoato de fluticasona ni el trifenatato de vilanterol tuvieron efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo pre o post-natal en ratas.

## 6.- Datos Farmacéuticos

### 6.a.- Lista de Excipientes

Lactosa monohidratada

Estearato de magnesio

### 6.b.- Incompatibilidades

No procede.

### 6.c.- Periodo de Validez

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

Después de retirar de la bandeja, el producto puede almacenarse por un periodo máximo de:

1 mes a menos de 30°C

### 6.4- Precauciones Especiales de Conservación

Almacene a menos de 30°C

Si se almacena en el refrigerador, permita que el inhalador alcance la temperatura ambiente por un mínimo de una hora antes de usarse.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.

Debe utilizarse en un plazo de 6 semanas tras la apertura de la bandeja

Escriba en el espacio designado en la etiqueta la fecha en que debe desechar el inhalador. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

### 6.5- Naturaleza y Contenido del Envase

El dispositivo inhalador está formado por un cuerpo gris claro, un protector de la boquilla color azul claro, y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable.

El dispositivo inhalador contiene dos tiras de aluminio laminado de 14 o 30 dosis.

El dispositivo inhalador es un dispositivo multi-componente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibutileno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable.

Tamaños de envases de 14 o 30 dosis por inhalador. Envase clínico de 3 x 30 dosis por inhalador.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

Para las instrucciones de uso, ver sección 4.b.

## 7.- Fecha de Revisión del Texto

### Abril 2018

## 8.- Bibliografía

Ficha técnica o resumen de las características del producto. EMA página 1-24

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf)