

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ 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 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 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, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

### Excipiente con efecto conocido

Cada dosis liberada contiene aproximadamente 25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, Unidosis (polvo para inhalación).

Polvo blanco en un inhalador (Ellipta) de color gris claro con un protector de la boquilla de color beis y un contador de dosis.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Elebrato Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada o con la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Elebrato Ellipta 92/55/22 microgramos una vez al día, a la misma hora cada día.

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

### *Poblaciones especiales*

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Elebrato Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para Elebrato Ellipta en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC.

#### Forma de administración

Elebrato Ellipta se administra solo por vía inhalatoria.

#### **Instrucciones de uso:**

Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento), también son aplicables al inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

##### **a) Preparar una dosis**

Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador.

Deslizar la tapa hacia abajo completamente hasta oír un “clic”. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

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 la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda.

##### **b) Cómo inhalar el medicamento**

Mantener el inhalador alejado de la boca para espirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador.

Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso.

- Realizar una inspiración de forma prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.

Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utilice el inhalador de forma correcta.

Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco.

### **c) 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, no tragar.

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

Para más información sobre cómo manipular el dispositivo, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Asma

Elebrato Ellipta no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que su uso no se ha estudiado en esta población de pacientes.

### No usar para tratamiento agudo

No se dispone de evidencia clínica para apoyar el uso de Elebrato Ellipta en el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo o para tratar las exacerbaciones agudas en la EPOC (por ejemplo, como terapia de rescate).

### Empeoramiento de la enfermedad

El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas puede indicar un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con Elebrato Ellipta, se debe realizar una re-evaluación del paciente y de la posología de tratamiento de la EPOC.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Elebrato Ellipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

### Broncoespasmo paradójico

Tras la administración de la dosis de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico con aparición inmediata de sibilancias y dificultad para respirar que puede poner en peligro la vida. Se debe interrumpir el tratamiento con Elebrato Ellipta inmediatamente si se produce broncoespasmo paradójico. Se debe evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

### Efectos cardiovasculares

Tras la administración de medicamentos antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluido umeclidinio y vilanterol respectivamente, se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia. Por lo tanto, Elebrato Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o muy grave.

### Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe monitorizar a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave que estén utilizando Elebrato Ellipta por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver sección 5.2).

### Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral.

### 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 notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

### Enfermedades concomitantes

Se debe utilizar Elebrato Ellipta con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos.

Elebrato Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

### Actividad anticolinérgica

Elebrato Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho para que dejen de utilizar Elebrato Ellipta y contacten inmediatamente con su médico si presentan alguno de estos signos o síntomas.

### 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 corticosteroides 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.

### Hipocaliemia

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, lo que puede potencialmente producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico es por lo general transitoria, sin que se requiera suplementarlo.

A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con Elebrato Ellipta efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia. Se debe tener precaución cuando se administra Elebrato Ellipta con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocaliemia (ver sección 4.5).

### Hiperglucemia

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hiperglucemia transitoria en algunos pacientes. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol efectos clínicamente relevantes en la glucosa plasmática. Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol, lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Una vez iniciado el tratamiento con Elebrato Ellipta, se debe monitorizar más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos.

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/umeclidinio/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<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos como el vilanterol. Si se requiere la administración de betabloqueantes, se deben considerar los betabloqueantes cardioselectivos, aunque se debe tener precaución durante el uso concomitante de ambos, betabloqueantes no selectivos y selectivos.

### 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, lo que puede ocasionar un aumento potencial de las reacciones adversas.

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 adversas 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, inhibidor potente del CYP3A4). La administración concomitante aumentó la media del AUC<sub>(0-24)</sub> y C<sub>max</sub> 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<sub>(0-t)</sub> y C<sub>max</sub> 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<sub>2</sub> sobre el ritmo cardiaco o los niveles de potasio en sangre.

#### Interacción con inhibidores del CYP2D6/polimorfismo del CYP2D6

El umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la C<sub>max</sub> de umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la C<sub>max</sub> del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

#### Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son sustratos del transportador de la glicoproteína-P (P-gp). Se ha estudiado en voluntarios sanos el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día) inhibidor de la P-gp moderado, en la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol. No se ha observado ningún efecto de verapamilo sobre la C<sub>max</sub> de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento de aproximadamente 1,4 veces en el AUC de umeclidinio sin efecto sobre el AUC de vilanterol. Basado en la magnitud de estos cambios, no se espera ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administren conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

#### Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada

No se ha estudiado la administración concomitante de Elebrato con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar los efectos adversos (ver las secciones 4.8 y 4.9).

#### Hipocaliemia

El tratamiento concomitante de la hipocaliemia con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocaliémico provocado por los agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos, por lo tanto, se deben usar con precaución (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver sección 5.3).

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

#### Lactancia

Se desconoce si furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos fueron detectados en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento

con Elebrato Ellipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad femenina o masculina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia para Elebrato Ellipta fueron nasofaringitis (7%), cefalea (5%) e infección del tracto respiratorio superior (2%).

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de Elebrato Ellipta se basa en tres estudios clínicos en fase III y notificación espontánea.

El primer estudio incluye datos de seguridad de 911 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 24 semanas, de los cuales 210 pacientes recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 52 semanas, con un comparador activo (estudio CTT116853, FULFIL).

El segundo estudio incluye datos de seguridad de 527 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol (92/55/22 microgramos) y 528 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol (92/22 microgramos) + umeclidinio (55 microgramos) una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 24 semanas (estudio 200812).

El tercer estudio incluye datos de seguridad de 4.151 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 52 semanas (estudio CTT116855, IMPACT), con dos comparadores activos.

Si las frecuencias de las reacciones adversas difieren entre estudios, se incluye en la tabla la de mayor frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Faringitis Rinitis Sinusitis Gripe Nasofaringitis Candidiasis oral y orofaríngea Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Infección vírica del tracto respiratorio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular	Poco frecuentes
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo	Frecuentes
	Disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes
	Boca seca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda	Frecuentes
	Fracturas	Poco frecuentes

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Neumonía

En un total de 1.810 pacientes con EPOC avanzada (el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13%), el 65% de los cuales habían experimentado una exacerbación moderada/grave de la EPOC durante el año anterior al inicio del estudio (estudio CTT116853), hubo una mayor incidencia de neumonía notificada (20 pacientes, 2%) en los pacientes que recibieron Elebrato Elipta durante un periodo de hasta 24 semanas que en pacientes tratados con budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). La neumonía que requirió hospitalización tuvo lugar en el 1% de los pacientes que recibieron Elebrato Elipta y <1% en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso de neumonía mortal en un paciente que recibió Elebrato Elipta. En el subgrupo de 430 pacientes tratados hasta 52 semanas, la incidencia de neumonía notificada tanto en la rama de Elebrato Elipta como en la rama de budesonida/formoterol fue igual al 2%. La incidencia de neumonía con Elebrato Elipta es comparable con la observada en la rama de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 de los estudios clínicos de FF/VI en EPOC.

En un estudio de 52 semanas, con un total de 10.355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses anteriores (el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la selección fue del 46%, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue del 8% (317 pacientes) para Elebrato Elipta (n=4.151), 7% (292 pacientes) para furoato de fluticasona/vilanterol (n=4.134) y 5% (97 pacientes) para umeclidinio/vilanterol (n=2.070). Se produjo neumonía mortal en 12 de los 4.151 pacientes (3.5 por 1.000 pacientes-año) que recibieron Elebrato Elipta, en 5 de los 4.134 pacientes (1.7 por 1.000 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y en 5 de los 2.070 pacientes (2.9 por 1.000 pacientes-año) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

#### 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 notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

Es probable que la sobredosis produzca signos, síntomas o efectos adversos asociados con la acción farmacológica de los componentes por separado (por ejemplo, síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión adrenal, disminución de la densidad mineral ósea, boca seca, alteraciones en la acomodación visual, taquicardia, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocaliemia).

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con Elebrato Ellipta. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y si es necesario, 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**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para enfermedades respiratorias obstructivas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluyendo combinaciones triples con corticosteroides, código ATC: R03AL08.

#### Mecanismo de acción

Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol es una combinación de un corticosteroide inhalado sintético, un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada y un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de acción prolongada (ICS/LAMA/LABA). Tras la inhalación oral, umeclidinio y vilanterol actúan localmente en las vías respiratorias para producir broncodilatación por diferentes mecanismos de acción y furoato de fluticasona reduce la inflamación.

### *Furoato de fluticasona*

Furoato de fluticasona es un corticosteroide con una potente actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas de la EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acción sobre múltiples tipos de células (por ejemplo, eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y sobre mediadores involucrados en la inflamación (por ejemplo, citoquinas y quimioquinas).

### *Umeclidinio*

Umeclidinio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada (también conocido como anticolinérgico). Umeclidinio ejerce su actividad broncodilatadora inhibiendo competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial. En los estudios pre-clínicos, demuestra tener reversibilidad lenta *in vitro* en los subtipos de receptores muscarínicos humanos M3 y una duración de acción prolongada *in vivo* cuando se administra directamente en los pulmones.

### *Vilanterol*

Vilanterol es un agonista selectivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico de acción prolongada (LABA). El efecto farmacológico de los fármacos agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, incluido vilanterol, 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 adenosín monofosfato - 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles de 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.

## Efectos farmacodinámicos

### *Electrofisiología cardiaca*

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT en un estudio exhaustivo QT (TQT). Los estudios TQT para FF/VI y umeclidinio/vilanterol (UMEC/VI) no mostraron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QT a las dosis clínicas de FF, UMEC y VI.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QTc tras la revisión centralizada de los electrocardiogramas de 911 sujetos con EPOC expuestos a furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol durante un periodo de hasta 24 semanas o en el subgrupo de 210 sujetos expuestos durante un periodo de hasta 52 semanas.

## Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramos), administrado una vez al día, ha sido evaluada en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC en dos estudios controlados con el comparador activo y en un estudio de no inferioridad. Los tres estudios fueron estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego que requirieron pacientes sintomáticos con una puntuación al Cuestionario de Evaluación de la EPOC (CAT)  $\geq 10$  y en tratamiento de mantenimiento de la EPOC durante al menos tres meses antes de ingresar en el estudio.

FULFIL (CTT116853) fue un estudio de 24 semanas (N=1.810), con una extensión de hasta 52 semanas en un subgrupo de sujetos (n=430), que compara Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramos) con budesonida/formoterol 400/12 microgramos (BUD/FOR) administrado dos veces al día. Durante la selección, el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador fue del 45% y un 65% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbación moderada/grave el año anterior.

IMPACT (CTT116855) fue un estudio de 52 semanas (N=10.355) que comparaba Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramos) con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos (FF/VI) y umeclidinio/vilanterol 55/22 microgramos (UMEC/VI). Durante la selección, el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador fue del 46% y más del 99% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas/graves el año anterior.

Al comienzo del estudio, las combinaciones de medicamentos más comunes para la EPOC registradas en los estudios FULFIL e IMPACT fueron CI + LABA + LAMA (28%, 34% respectivamente), CI + LABA (29%, 26% respectivamente), LAMA + LABA (10%, 8% respectivamente) y LAMA (9%, 7% respectivamente). Estos pacientes podían haber estado tomando también otros medicamentos para la EPOC (por ejemplo, mucolíticos o antagonistas de los receptores de leucotrienos).

El estudio 200812 fue un estudio de no inferioridad de 24 semanas (N=1.055) que comparaba Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramos) con FF/VI (92/22 microgramos) +UMEC (55 microgramos), administrados de forma conjunta una vez al día como terapia de varios inhaladores en pacientes con antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves durante los 12 meses anteriores.

#### *Función pulmonar*

En el estudio FULFIL los efectos broncodilatadores con Elebrato Ellipta fueron evidentes en el primer día de tratamiento y se mantuvieron durante el período de tratamiento de 24 semanas (los cambios de FEV<sub>1</sub> desde el valor basal fueron de 90-222 ml el día 1 y de 160-339 ml en la semana 24). Elebrato Ellipta mejoró significativamente (p<0.001) la función pulmonar (definida como cambio medio desde los valores basales del FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la semana 24) (ver Tabla 1) y la mejora se mantuvo en el subgrupo de pacientes que continuaron el tratamiento hasta la semana 52.

Tabla 1. Variable de función pulmonar en FULFIL

	Elebrato Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Diferencia entre tratamientos (95% IC)
			Comparación con BUD/FOR
FEV <sub>1</sub> valle (L) en la semana 24, cambio medio LS respecto a los valores basales (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV<sub>1</sub>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L= litros; LS= mínimos cuadrados; SE= error estándar; N=número de población por intención de tratar; IC= intervalo de confianza; <sup>a</sup> Diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR observada también en los otros puntos de tiempo evaluados (semana 2, 4 y 12).

En el estudio IMPACT, Elebrato Ellipta mejoró significativamente (p<0.001) la función pulmonar cuando se comparaba con FF/VI y UMEC/VI durante un periodo de 52 semanas (ver Tabla 2).

Tabla 2. Variable de función pulmonar en IMPACT

	Elebrato Ellipta (N = 4,151)	FF/VI (N = 4,134)	UMEC/VI (N = 2,070)	Diferencia entre tratamientos (95% IC)	
				Comparación Elebrato vs. FF/VI	Comparación Elebrato vs. UMEC/VI
FEV <sub>1</sub> valle (L) en la semana 52, cambio medio LS respecto a los valores basales (SE) <sup>a</sup>	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

FEV<sub>1</sub>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L= litros; LS= mínimos cuadrados; SE= error estándar; N=número de población por intención de tratar; IC= intervalo de confianza; <sup>a</sup> Diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. FF/VI y FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI observada también en los otros puntos de tiempo evaluados (semana 4, 16, 28 y 40).

En el estudio 200812 Elebrato Ellipta fue no inferior comparado con FF/VI+UMEC, administrado con dos inhaladores, en la mejora desde los valores basales del FEV<sub>1</sub> valle en la semana 24. El margen predefinido de no inferioridad fue de 50 ml.

### *Exacerbaciones*

En el estudio IMPACT de 52 semanas, Elebrato Ellipta redujo significativamente ( $p < 0.001$ ) la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves un 15% (95% IC: 10, 20) comparado con FF/VI (tasa; 0,91 vs 1,07 acontecimientos por paciente año) y un 25% (95% IC: 19, 30) comparado con UMEC/VI (tasa; 0,91 vs 1,21 acontecimientos por paciente año). En el estudio FULFIL, en base a los datos hasta 24 semanas, Elebrato Ellipta redujo significativamente ( $p = 0.002$ ) la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves un 35% (95% IC: 14, 51) comparado con BUD/FOR.

En el estudio IMPACT, Elebrato Ellipta prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave y redujo significativamente ( $p < 0.001$ ) el riesgo de exacerbación moderada/grave, medido como tiempo hasta la primera exacerbación, en comparación con FF/VI (14,8%; 95% IC: 9,3, 19,9) y con UMEC/VI (16,0%; 95% IC: 9,4, 22,1). En el estudio FULFIL, Elebrato Ellipta redujo significativamente el riesgo de exacerbación moderada/grave, comparado con BUD/FOR durante 24 semanas (33%; 95% IC: 12, 48;  $p = 0,004$ ).

En el estudio IMPACT, el tratamiento con Elebrato Ellipta redujo la tasa anual de exacerbaciones graves (es decir, que requieren hospitalización o resultan en una muerte) en un 13% comparado con FF/VI (95% IC: -1,24;  $p = 0,064$ ). El tratamiento con Elebrato Ellipta redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones graves en un 34% comparado con UMEC/VI (95% IC: 22, 44;  $p < 0,001$ ).

### *Calidad de vida relacionada con la salud*

Elebrato Ellipta mejoró significativamente ( $p < 0.001$ ) la calidad de vida relacionada con la salud (medida mediante la puntuación total del cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) en ambos estudios, FULFIL (semana 24) cuando se compara con BUD/FOR (-2,2 unidades; 95% IC: -3,5, -1,0) e IMPACT (semana 52) cuando se compara con FF/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,4, -1,1) y con UMEC/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,6, -1,0).

Un porcentaje mayor de pacientes que recibieron Elebrato Ellipta respondieron con una mejora clínicamente significativa en la puntuación total del SGRQ en el estudio FULFIL en la semana 24 en comparación con BUD/FOR (50% y 41%, respectivamente), odds ratios de respuesta vs no respuesta (OR) (1,41; 95% IC: 1,16, 1,70) y en el estudio IMPACT en la semana 52 en comparación con FF/VI y UMEC/VI (42%, 34% y 34%, respectivamente), OR vs FF/VI (1,41; 95% IC: 1,29, 1,55) y OR vs UMEC/VI (1,41; 95% IC: 1,26, 1,57); donde todas las comparaciones entre tratamientos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

En el estudio FULFIL, la proporción de pacientes que fueron respondedores al CAT (definido como dos unidades por debajo de valores basales o menores) en la semana 24, fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en pacientes tratados con Elebrato Ellipta en comparación con BUD/FOR (53% vs 45%; OR 1,44; 95% IC: 1,19, 1,75). En el estudio IMPACT, la proporción de pacientes que fueron respondedores al CAT en la semana 52, fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en pacientes tratados con Elebrato Ellipta (42%) en comparación con FF/VI (37%; OR 1,24; 95% IC: 1,14, 1,36) y UMEC/VI (36%; OR 1,28; 95% IC: 1,15, 1,43).

### *Alivio de los síntomas*

La dificultad para respirar fue medida usando la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (TDI) en la semana 24 para el estudio FULFIL y en la semana 52 para el estudio IMPACT (subgrupo de pacientes,  $n = 5.058$ ). En el estudio FULFIL la proporción de respondedores de acuerdo a TDI (definido como al menos 1 unidad), fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) para Elebrato Ellipta en comparación con BUD/FOR (61% vs 51%; OR 1,61; 95% IC: 1,33, 1,95). En el estudio IMPACT la proporción de respondedores también fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) para Elebrato Ellipta (36%) en comparación con FF/VI (29%; OR 1,36; 95% IC: 1,19, 1,55) y UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95% IC: 1,13, 1,57).

En el estudio FULFIL, Elebrato Ellipta mejoró los síntomas diarios de la EPOC evaluados mediante la escala E-RS: puntuación total EPOC, comparado con BUD/FOR (disminución de  $\geq 2$  unidades desde la línea base). La proporción de respondedores durante las semanas 21-24 fue significativamente

superior ( $p < 0,001$ ) para pacientes tratados con Elebrato Ellipta en comparación con BUD/FOR (47% vs 37% respectivamente; OR 1,59; 95% IC: 1,30, 1,94).

#### *Uso de medicación de rescate*

En el estudio FULFIL, Elebrato Ellipta redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el uso de medicación de rescate entre las semanas 1-24 en comparación con BUD/FOR (diferencia entre tratamientos: -0,2 aplicaciones por día; 95% IC: -0,3, -0,1).

En el estudio IMPACT, Elebrato Ellipta redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el uso de medicación de rescate (aplicaciones por día) en cada uno de los periodos de 4 semanas en comparación con FF/VI y UMEC/VI. En las semanas 49-52, la diferencia entre tratamientos fue de -0,28 (95% IC: -0,37, -0,19) cuando se compara con FF/VI y -0,30 (95% IC: -0,41, -0,19) con UMEC/VI.

#### *Despertares nocturnos*

En el estudio IMPACT, Elebrato Ellipta redujo de forma estadísticamente significativa la media del número de despertares nocturnos debido a la EPOC en comparación con FF/VI (-0,05; 95% IC: -0,08, -0,01;  $p = 0,005$ ) y con UMEC/VI (-0,10; 95% IC: -0,14, -0,05;  $p < 0,001$ ) entre las semanas 49 y 52. Se observaron reducciones significativas a lo largo del resto de puntos de tiempo para UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) y para todos a excepción de dos puntos de tiempo para FF/VI ( $p \leq 0,021$ ).

#### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Cuando furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son administrados en combinación por vía inhalatoria desde un único inhalador a sujetos sanos, la farmacocinética de cada componente fue similar a aquellas observadas cuando cada sustancia activa era administrada ya sea como la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol o como la combinación de umeclidinio/vilanterol o como umeclidinio en monoterapia.

Análisis farmacocinéticos de población de FF/UMEC/VI fueron llevados a cabo usando un conjunto de datos farmacocinéticos combinados de los tres estudios clínicos en fase III en 821 pacientes con EPOC. Niveles sistémicos de fármaco de FF, UMEC y VI (estado estacionario de  $C_{max}$  y AUC), tras la administración de FF/UMEC/VI en un inhalador (triple combinación) estuvieron en el rango de aquellos observados tras FF/VI+UMEC con dos inhaladores, las combinaciones dobles (FF/VI y UMEC/VI), así como con los inhaladores individuales (FF, UMEC y VI). Un análisis de la covarianza mostró un aclaramiento aparente superior para FF (42%) cuando se compara FF/VI con FF/UMEC/VI; sin embargo, no se considera clínicamente relevante.

#### Absorción

##### *Furoato de fluticasona*

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de furoato de fluticasona se alcanzó a los 15 minutos.

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administra como furoato de fluticasona/vilanterol por vía inhalatoria fue de 15,2%, principalmente por la absorción de la fracción inhalada de la dosis distribuida al pulmón, con una contribución inapreciable de la absorción oral.

Después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó a los 6 días con una acumulación de 1,6 veces.

##### *Umeclidinio*

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de umeclidinio se alcanzó a los 5 minutos. La biodisponibilidad absoluta de

umeclidinio administrado por vía inhalatoria fue de promedio del 13%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio inhalado, el estado estacionario se alcanzó entre los días 7 y 10, con una acumulación de 1,5 a 2 veces.

#### *Vilanterol*

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de vilanterol se alcanzó a los 7 minutos. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol administrado por vía inhalatoria fue del 27%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio/vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó a los 6 días, con una acumulación de 1,5 veces.

### Distribución

#### *Furoato de fluticasona*

Tras la administración intravenosa de furoato de fluticasona a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 661 litros. Furoato de fluticasona tiene una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de furoato de fluticasona en plasma humano fue alta, con un promedio >99,6%.

#### *Umeclidinio*

Tras la administración intravenosa de umeclidinio a sujetos sanos, el volumen medio de distribución fue de 86 litros. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano fue en promedio de 89%.

#### *Vilanterol*

Tras la administración intravenosa de vilanterol a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 165 litros. Vilanterol tiene una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano fue en promedio de 94%.

### Biotransformación

#### *Furoato de fluticasona*

Estudios *in vitro*, muestran que furoato de fluticasona se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato del transportador P-gp. La principal ruta metabólica de furoato de fluticasona es la hidrólisis del grupo carbotiato S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

#### *Umeclidinio*

En estudios *in vitro* se observó que umeclidinio se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y que es sustrato del transportador P-gp. Las principales rutas metabólicas de umeclidinio son la oxidativa (hidroxilación, O-desalquilación) seguida de la conjugación (glucuronidación, etc.), dando lugar a una variedad de metabolitos con actividad farmacológica reducida o metabolitos para los que la actividad farmacológica no se ha establecido. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

#### *Vilanterol*

Estudios *in vitro*, muestran que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato del transportador P-gp. Las principales rutas metabólicas de vilanterol son la O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad beta<sub>1</sub>- y beta<sub>2</sub> agonista adrenérgico reducida de forma significativa. Los perfiles de metabolismo plasmático tras la administración oral de vilanterol en estudios humanos de radiomarcaje fueron consistentes con un alto metabolismo de primer paso. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

### Eliminación

#### *Furoato de fluticasona*

La semivida plasmática aparente de eliminación de furoato de fluticasona tras una administración inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol, fue, de promedio, 24 horas. Tras la administración

intravenosa, la fase de semivida plasmática de eliminación fue de promedio 15,1 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 65,4 litros/hora. La excreción urinaria representó aproximadamente el 2% de la dosis intravenosa administrada.

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.

#### *Umeclidinio*

La semivida plasmática de eliminación de umeclidinio tras una administración inhalada durante 10 días fue, de promedio, 19 horas, con un 3% a un 4% de sustancia activa excretada sin cambios en orina en estado estacionario. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 58% de la dosis administrada con radiomarcadores fue excretada en las heces y aproximadamente el 22% de la dosis administrada con radiomarcadores fue excretada en orina. La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosis administrada por vía intravenosa indica secreción biliar. Tras la administración oral, el 92% de la dosis administrada con radiomarcadores fue eliminada principalmente por las heces. Menos del 1% de la dosis oral administrada (1% de la dosis radioactiva recuperada) fue excretada en orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras administración oral.

#### *Vilanterol*

La semivida plasmática de eliminación de vilanterol tras una administración inhalada durante 10 días fue, de promedio, 11 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de vilanterol fue de 108 litros/hora. Tras la administración oral de vilanterol radiomarcado, el 70% del radiomarcado fue excretado en orina y el 30% en heces. La principal vía de eliminación de vilanterol fue por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol fueron evaluados en el análisis farmacocinético de población. No se observaron efectos clínicamente relevantes que requieran ajuste de dosis.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos con insuficiencia renal. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol que mostraron que no había evidencia de aumento en la exposición sistémica de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol. Se llevaron a cabo estudios *in vitro* de unión a proteínas entre sujetos con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos, y no se observó evidencia clínicamente significativa de alteración en la unión a proteínas.

No se han estudiado los efectos en hemodiálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos con insuficiencia hepática. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol.

El componente furoato de fluticasona/vilanterol de Elebrato Ellipta se evaluó en pacientes con todos los grados de gravedad de insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C). Se observó una exposición sistémica hasta tres veces mayor para furoato de fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática moderada (FF 184 microgramos); por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave recibieron la mitad de la dosis (FF 92 microgramos). A esta dosis no se observaron efectos en la exposición sistémica. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en casos de insuficiencia hepática de moderada a grave, pero no se recomienda un ajuste de dosis específico basado en la función hepática. No hubo un aumento significativo en la exposición sistémica al vilanterol.



Los pacientes con insuficiencia hepática moderada no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol ( $C_{max}$  y AUC). Umeclidinio no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Otras poblaciones especiales*

Se ha evaluado también en el análisis farmacocinético de población el efecto de la raza, el género y el peso en la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol.

En 113 sujetos del este asiático con EPOC (herencia japonesa y del este asiático), que recibieron FF/UMEC/VI en un único inhalador (27% de los sujetos), el  $AUC_{(SS)}$  estimada de furoato de fluticasona fue de un promedio de 30% superior en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, este aumento de exposición sistémica permanece por debajo del umbral de la reducción inducida por FF del cortisol en suero y orina y no se considera clínicamente relevante. No hubo efectos de raza en los parámetros farmacocinéticos de umeclidinio o vilanterol en sujetos con EPOC.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes, que requieran ajuste de dosis en base a la raza, género o peso en las exposiciones sistémicas con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol.

En cuanto a otras características del paciente, un estudio con metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo del polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a umeclidinio.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides, antagonistas de los receptores muscarínicos o agonistas de receptores beta<sub>2</sub> adrenérgicos. La administración combinada de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol a perros no conllevaba ninguna nueva toxicidad significativa o cualquier exacerbación importante de los resultados esperados asociados con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol solo.

#### 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 de 1,4 o 2,9 veces, respectivamente, a la dosis diaria de 92 microgramos de furoato de fluticasona observada en humanos, basada en el AUC.

##### *Umeclidinio*

Umeclidinio no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios, ni carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratones o ratas a exposiciones  $\geq 20$  o  $\geq 17$  veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 55 microgramos de umeclidinio, respectivamente, basada en el AUC.

##### *Vilanterol*

Vilanterol (como  $\alpha$ -fenilcinamato) y el ácido trifenilacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifenatato) no representa un peligro genotóxico para los humanos. De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas beta<sub>2</sub>, en los estudios de inhalación a tiempo real vilanterol trifenatato 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 0, 9 o 22 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 22 microgramos de vilanterol, respectivamente, en base al AUC.

## Toxicidad para la reproducción

Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol no tienen ningún efecto adverso sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

### *Furoato de fluticasona*

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 6,6 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 92 microgramos, basada en el AUC. Furoato de fluticasona, no tiene efectos adversos en el desarrollo pre y post-natal en ratas.

### *Umeclidinio*

Umeclidinio no resultó teratogénico en ratas o conejos. En un estudio pre y post-natal, la administración subcutánea de umeclidinio a ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y un ligero descenso del peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (aproximadamente 61 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 55 microgramos de umeclidinio, basada en el AUC).

### *Vilanterol*

Vilanterol no resultó teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros agonistas adrenérgicos beta<sub>2</sub> (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 62 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 22 microgramos, basada en el AUC. Vilanterol no tiene efectos adversos en el desarrollo pre y post-natal en ratas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.  
Periodo de validez tras la apertura de la bandeja: 6 semanas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Si se conserva en nevera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

El dispositivo inhalador contiene dos tiras de blíster de aluminio laminado que liberan un total de 14 o 30 dosis (14 o 30 días de tratamiento). Cada blíster de una de las tiras contiene furoato de fluticasona y cada blíster de la otra tira contiene umeclidinio (como bromuro) y vilanterol (como trifenatato).

Tamaños de envases de 14 o 30 dosis por inhalador.

Envase clínico de 90 dosis (3 envases de 30 dosis por inhalador).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Tras la inhalación, los pacientes se deben enjuagar la boca con agua sin tragarla.

El inhalador Ellipta contiene unidosis y está listo para usar.

El inhalador está envasado en una bandeja que contiene una bolsa con desecante para reducir la humedad. La bolsa de desecante se debe tirar y no se debe abrir, ingerir o inhalar. Se debe advertir al paciente que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis.

Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición ‘cerrado’. La fecha de “desechar el” se debe escribir en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha se debe escribir tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja. La fecha de “desechar el” es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador se debe desechar. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

Si la tapa del inhalador se abre y se 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 administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1237/001

EU/1/17/1237/002

EU/1/17/1237/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15 de Noviembre de 2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ESTUCHE (ESTUCHE INDIVIDUAL)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis) furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona, 55 microgramos de umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: lactosa y estearato de magnesio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para inhalación (unidosis).  
1 inhalador de 14 dosis  
1 inhalador de 30 dosis

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

UNA VEZ AL DÍA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía inhalatoria

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.  
Desechar el:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1237/001  
EU/1/17/1237/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

elebrato ellipta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DEL ENVASE (ENVASE CLÍNICO- CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis) furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona, 55 microgramos de umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: lactosa y estearato de magnesio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para inhalación (unidosis).  
Envase clínico: 90 dosis (3 envases de 30 dosis)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

UNA VEZ AL DÍA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía inhalatoria

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1237/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

elebrato ellipta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ESTUCHE INTERMEDIO (ENVASE CLÍNICO-SIN BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis) furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona, 55 microgramos de umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: lactosa y estearato de magnesio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para inhalación (unidosis)  
1 inhalador de 30 dosis.  
Subunidad de envase clínico. Prohibida su venta al detalle.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

UNA VEZ AL DÍA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía inhalatoria

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.  
Desechar el:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

elebrato ellipta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DE LA BANDEJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Elebrato Elipta 92/55/22 mcg polvo para inhalación  
furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
GSK Logo

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

No abrir hasta que esté preparado para inhalar.  
Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

14 dosis  
30 dosis

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL INHALADOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Elebrato Eliipta 92/55/22 mcg polvo para inhalación  
furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol  
Vía inhalatoria

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.  
Desechar el:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

14 dosis  
30 dosis

**6. OTROS**



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, unidosis

furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Elebrato Ellipta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elebrato Ellipta
3. Cómo usar Elebrato Ellipta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elebrato Ellipta
6. Contenido del envase e información adicional

Instrucciones de uso paso a paso

### 1. Qué es Elebrato Ellipta y para qué se utiliza

#### Qué es Elebrato Ellipta

Elebrato Ellipta contiene tres principios activos llamados furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y vilanterol.

Furoato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides, a menudo llamados simplemente *esteroides*.

Bromuro de umeclidinio y vilanterol pertenecen a un grupo de medicamentos llamados *broncodilatadores*.

#### Para qué se utiliza Elebrato Ellipta

Elebrato Ellipta se utiliza para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**) en adultos. La EPOC es una enfermedad crónica que empeora lentamente y se caracteriza por provocar dificultad para respirar.

En la EPOC los músculos que rodean las vías aéreas se contraen, dificultando la respiración. Este medicamento extiende los músculos de los pulmones, reduciendo la hinchazón e irritación en las vías respiratorias más pequeñas y facilita la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando se utiliza de forma regular, ayuda a controlar las dificultades para respirar y reduce los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

**Elebrato Ellipta se debe usar diariamente y no sólo cuando se tienen problemas para respirar u otros síntomas de EPOC. No se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias.** Si tiene este tipo de ataques debe utilizar un inhalador de acción rápida (como salbutamol). Si no tiene un inhalador de acción rápida contacte con su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elebrato Eliipta

### No use Elebrato Eliipta:

- si es alérgico al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Elebrato Eliipta

- si tiene **asma** (no use Elebrato Eliipta para tratar el asma)
- si tiene **problemas cardíacos** o **tensión arterial alta**
- si tiene **problemas hepáticos**
- si tiene **tuberculosis (TB) pulmonar** o **cualquier otra infección desde hace tiempo o que no haya sido tratada**
- si tiene un problema ocular llamado **glaucoma de ángulo estrecho**
- si tiene **próstata agrandada, dificultad para orinar** o una **obstrucción en la vejiga**
- si sufre **epilepsia**
- si tiene **problemas de la glándula tiroides**
- si tiene el nivel de **potasio** en sangre **bajo**
- si tiene antecedentes de **diabetes**
- si presenta visión borrosa u otras **alteraciones visuales**.

**Consulte con su médico** si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

### Dificultades respiratorias urgentes

Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar su inhalador Elebrato Eliipta:

**Deje de usar este medicamento y busque atención médica inmediatamente**, ya que puede tener una afección grave llamada broncoespasmo paradójico.

### Problemas oculares durante el tratamiento con Elebrato Eliipta

Si tiene dolor ocular o molestias, visión borrosa durante un tiempo, halos visuales o imágenes coloreadas, así como enrojecimiento de los ojos durante el tratamiento con Elebrato Eliipta:

**Deje de usar este medicamento y busque ayuda médica inmediatamente**, ya que estos signos pueden deberse a un ataque agudo de glaucoma de ángulo estrecho.

### Infeción pulmonar

Si está utilizando este medicamento para el tratamiento de la EPOC, puede presentar un mayor riesgo de desarrollar una infección de los pulmones conocida como neumonía. Consulte la sección 4 "Posibles efectos adversos" para obtener información sobre los síntomas a los que debe estar atento mientras esté usando este medicamento.

**Consulte con su médico tan pronto como sea posible si desarrolla cualquiera de esos síntomas.**

### Niños y adolescentes.

Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

### Otros medicamentos y Elebrato Eliipta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Si no está seguro del contenido de su medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de este medicamento, o hacer que sea más probable que presente efectos adversos. Estos incluyen:

- medicamentos llamados betabloqueantes (como propranolol), utilizado en el tratamiento de la tensión arterial alta u otras enfermedades del corazón
- ketoconazol o itraconazol, para tratar infecciones por hongos
- claritromicina o telitromicina, para tratar infecciones bacterianas
- ritonavir o cobicistat para tratar el VIH
- medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en sangre, como algunos diuréticos o algunos medicamentos para tratar la EPOC y el asma (como metilxantina o esteroides)
- otros medicamentos de acción prolongada para tratar problemas respiratorios similares a este medicamento, por ejemplo, tiotropio, indacaterol. No usar Elebrato Ellipta si ya utiliza estos medicamentos.

**Consulte con su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico le puede hacer controles minuciosos si está tomando alguno de estos medicamentos ya que pueden aumentar los efectos adversos de Elebrato Ellipta.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Se desconoce si los componentes de Elebrato Ellipta pueden pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico antes de utilizar Elebrato Ellipta. Si está en periodo de lactancia, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo indique.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **Elebrato Ellipta contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de utilizar este medicamento.

## **3. Cómo usar Elebrato Ellipta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La **dosis recomendada** es una inhalación todos los días, a la misma hora cada día. Solo necesita una inhalación al día, ya que el efecto de este medicamento dura 24 horas.

**No utilice más dosis de las que su médico le haya indicado.**

### **Use Elebrato Ellipta con regularidad**

Es muy importante que utilice Elebrato Ellipta todos los días, como le haya indicado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas a lo largo del día y la noche.

Elebrato Ellipta **no** debe utilizarse para aliviar un **ataque repentino de ahogo o sibilancias**. Si tiene este tipo de ataque debe utilizar un inhalador de “rescate” de acción rápida (como salbutamol).

### **Cómo usar el inhalador**

Para obtener la información completa lea las “Instrucciones de uso paso a paso” de este prospecto.

Elebrato Ellipta es para uso por vía inhalatoria.

Elebrato Ellipta está listo para su uso una vez que se abra la bandeja.

### **Si los síntomas no mejoran**

Si sus síntomas de EPOC (ahogo, sibilancias, tos) no mejoran o empeoran, o si está utilizando su inhalador de “rescate” de acción rápida más a menudo de lo habitual:

**contacte con su médico lo antes posible.**

### **Si usa más Elebrato Eliipta del que debe**

Si toma más medicamento del que debe, **contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente**, ya que puede necesitar atención médica. Si es posible, muéstreles el inhalador, el envase o su prospecto. Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, sentirse tembloroso, tener alteraciones visuales, tener la boca seca o tener dolor de cabeza.

### **Si olvidó usar Elebrato Eliipta**

**No inhale una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.** Inhale la siguiente dosis a su hora habitual. Si tiene sibilancias o ahogo, utilice su inhalador de “rescate” de acción rápida (por ejemplo, salbutamol), y busque asesoramiento médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Elebrato Eliipta**

Utilice este medicamento durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, aunque se encuentre mejor, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas a Elebrato Eliipta son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). Si tiene alguno de los síntomas descritos a continuación después de tomar Elebrato Eliipta, **deje de usarlo e informe inmediatamente a su médico:**

- erupción o enrojecimiento de la piel, habones (*urticaria*)
- hinchazón, algunas veces de la cara o la boca (*angioedema*)
- sibilancias, tos o tener dificultad para respirar
- sensación de debilidad repentina o mareo (que puede provocar colapso o pérdida de la consciencia).

### **Dificultades respiratorias urgentes**

Si su respiración o las sibilancias empeoran inmediatamente tras el uso de este medicamento, **deje de usarlo y busque ayuda médica** inmediatamente.

### **Neumonía (infección de los pulmones) en pacientes con EPOC (efecto adverso frecuente)**

Si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación mientras está utilizando Elebrato Eliipta, **consulte con su médico.** Podrían ser síntomas de una infección pulmonar:

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de la mucosidad, cambio en el color del moco
- aumento de la tos o aumento de la dificultad para respirar.

### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- aftas, protuberancias (bultos) en la boca o en la garganta causadas por una infección por hongos (*candidiasis*). Enjuagar la boca con agua inmediatamente después de usar Elebrato Eliipta puede ayudar a prevenir este efecto adverso
- infección de la nariz, senos nasales o garganta

- infección de las vías respiratorias superiores
- picor, moqueo o nariz taponada
- dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- inflamación de los senos nasales
- inflamación de los pulmones (*bronquitis*)
- gripe
- resfriado común
- dolor de cabeza
- tos
- micción dolorosa y frecuente (pueden ser signos de infección del tracto urinario)
- dolor en las articulaciones
- dolor de espalda
- estreñimiento.

### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- latido del corazón irregular
- latido del corazón más rápido
- ronquera
- debilitamiento de los huesos que puede producir fracturas
- sequedad de boca.

### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- reacciones alérgicas (ver anteriormente en la Sección 4)

### **Otros efectos adversos:**

Han ocurrido otros efectos adversos pero su frecuencia exacta no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- visión borrosa.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Elebrato Ellipta**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo sacarlo inmediatamente antes del primer uso. Una vez abierta la bandeja, el inhalador puede utilizarse durante un plazo de 6 semanas, contando desde la fecha de apertura de la bandeja. Escriba la fecha en la que se debe tirar el inhalador en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

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

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Elebrato Eliipta**

Los principios activos son furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y vilanterol.

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

Los demás componentes son lactosa monohidrato (ver sección 2 “Elebrato Eliipta contiene lactosa”) y estearato de magnesio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Elebrato Eliipta es un polvo para inhalación (unidosis).

El inhalador Eliipta está formado por un cuerpo de plástico gris claro, un protector de la boquilla beis y un contador de dosis. Está envasado en una bandeja de aluminio laminado con una tapa de aluminio desplegable. La bandeja contiene una bolsa desecante para reducir la humedad en el envase.

El principio activo se presenta como un polvo blanco en tiras de blíster separadas dentro del inhalador. Cada inhalador contiene 14 o 30 dosis (para un tratamiento de 14 o 30 días). También está disponible el envase clínico que contiene 90 dosis (3 inhaladores x 30 dosis, para un tratamiento de 90 días). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

### **Titular de la autorización de comercialización**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

### **Responsable de la fabricación:**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Menarini France  
Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL, Portela & Ca. SA.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
info@bial.com

**România**

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

**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

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39 (0)55 56801

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

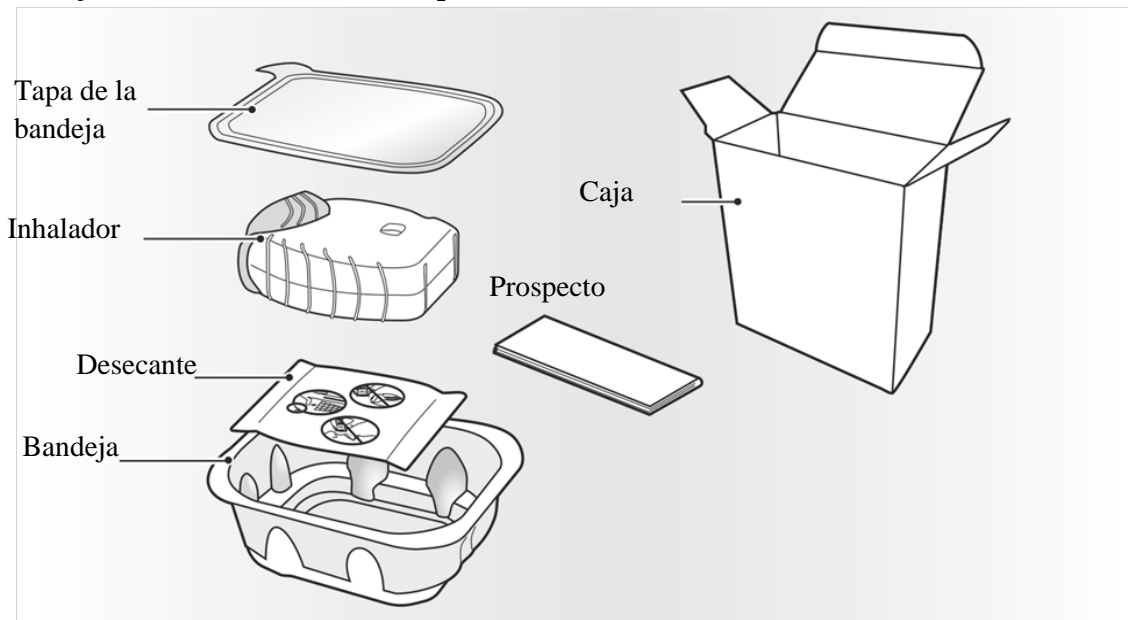
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europea.eu>.

## Instrucciones de uso paso a paso

### ¿Qué es el inhalador?

La primera vez que utilice Elebrato Eliipta, no necesita asegurarse de que el inhalador está funcionando correctamente, ya que contiene dosis previamente medidas y está listo para utilizarse directamente.

### Su caja de inhalador Elebrato Eliipta contiene:



El inhalador está envasado en una bandeja. **No abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Cuando esté preparado para usar el inhalador, retire la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene una bolsa desecante, para reducir la humedad. Tire la bolsa del desecante, **no la abra, ingiera o inhale.**



Cuando saque el inhalador de su bandeja, estará en la posición de “cerrado”. **No abra el inhalador hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Se debe anotar la fecha de “desechar el” en el espacio designado para ello que aparece en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha de “desechar el” es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. **Después de esta fecha el inhalador no debe utilizarse más.** La bandeja se puede desechar una vez que lo abra.

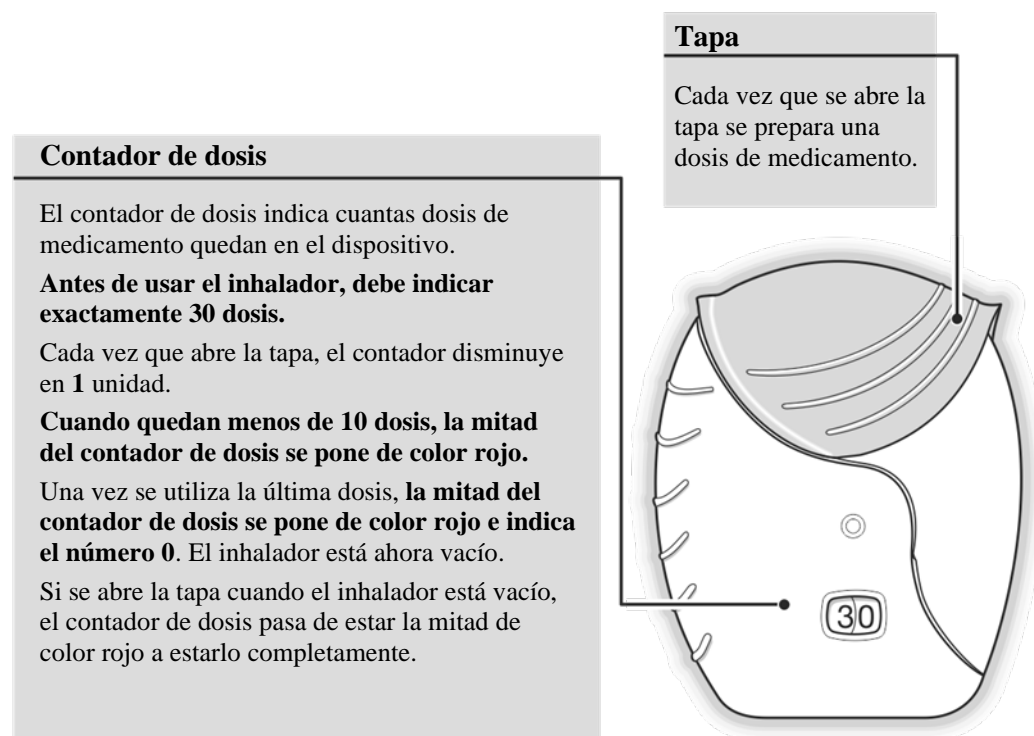
Las instrucciones paso a paso de uso del inhalador proporcionadas a continuación pueden ser usadas tanto para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) como para el inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

### 1) Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador

**Si la tapa del inhalador se abre y se 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 administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.



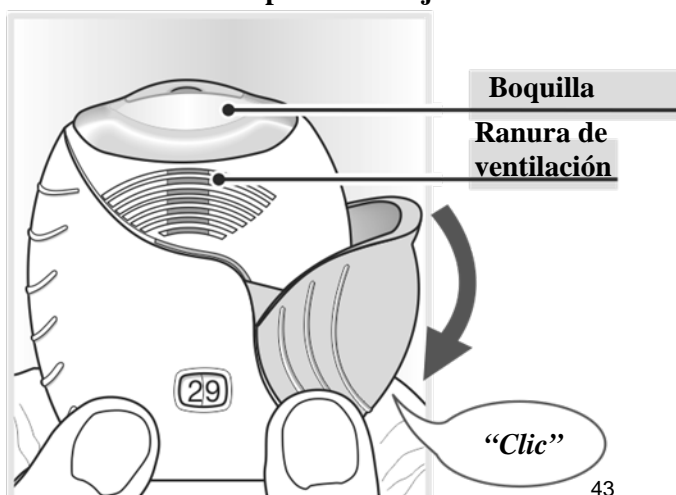
Para el inhalador de 14 dosis, el contador de dosis también se mostrará la mitad en rojo cuando quedan menos de 10 dosis y luego se mostrará la mitad en rojo con el número 0 después de la última dosis utilizada. El contador de dosis aparecerá completamente rojo si la tapa se abre otra vez.

### 2) Preparar una dosis

**Cuando esté preparado para inhalar una dosis, abrir la tapa del inhalador.**

**No agite el inhalador.**

- **Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un ‘clic’.**



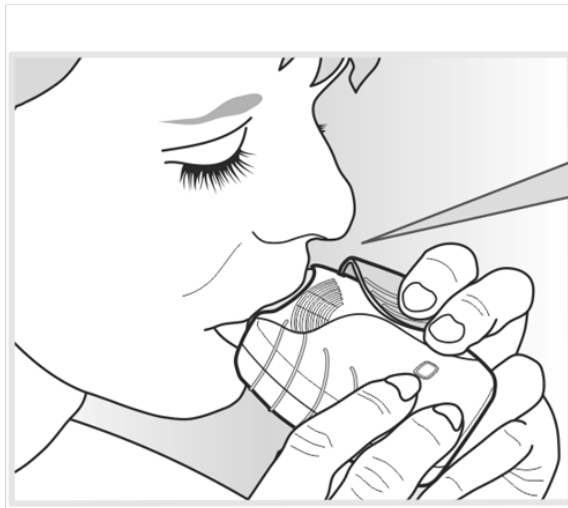
Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

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 la dosis del medicamento.** Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.
- **No agite el inhalador en ningún momento.**

### 3) Inhalar el medicamento

- **Mientras mantiene el inhalador alejado de la boca, espire tanto como le sea posible.** No espire dentro del inhalador.
- **Coloque la boquilla entre los labios y ciérrelos firmemente alrededor de la boquilla.** No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.



**Para inhalar, coloque los labios sobre la forma contorneada de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.**

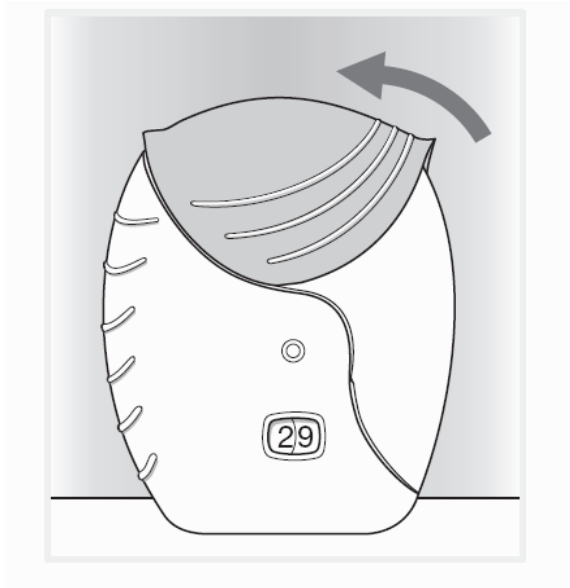
- Realice una inspiración larga, continua y profunda. Mantenga la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de la boca.
- Espire suave y lentamente.

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

**Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco.**

### 4) Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

- **Deslice la tapa hacia arriba, hasta el tope, para cubrir la boquilla.**



- **Enjuáguese la boca con agua después de haber usado el inhalador, no tragar.**  
Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como ulceraciones en la boca o garganta.