

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona 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 blanco en un inhalador de color gris claro (Ellipta) con un protector de la boquilla de color amarillo y un contador de dosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda"
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Asma

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Relvar Ellipta que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) de acuerdo 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.

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

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 β_2 de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de una inhalación de Relvar Ellipta 92/22 microgramos una vez al día. 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 β_2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de Relvar Ellipta 184/22 microgramos.

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 β_2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

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.

Relvar Ellipta no se debe utilizar en niños menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2.

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 4.4 y 4.8).

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

Población pediátrica

El uso de Relvar Ellipta en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC no es apropiado.

Poblaciones especiales:

Edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.2).

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 C_{max} y AUC) (ver sección 5.2).

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 4.4).

Forma de administración

Relvar Ellipta es solo para inhalación oral.

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.

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

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. La bolsa de desecante se debe tirar y 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”, se debe escribir 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.

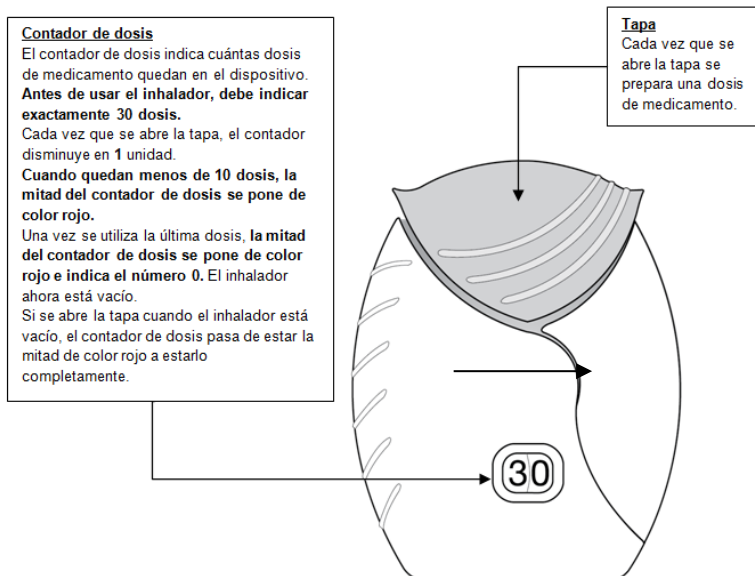
Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

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 administrar accidentalmente una dosis adicional del medicamento o una dosis doble mediante una inhalación.

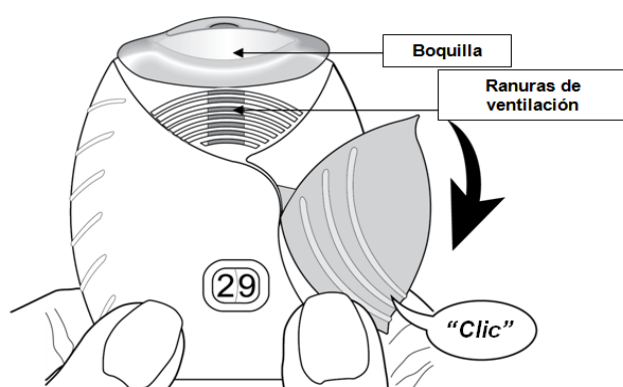


2. Preparar una dosis

Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. El inhalador no se debe agitar.

Deslizar la tapa hacia abajo hasta que se oiga 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 cuando se oiga un 'clic', el inhalador no liberará una dosis y se debe llevar al farmacéutico para solicitar ayuda.



3. Cómo inhalar el medicamento

El inhalador se debe mantener alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda, pero sin espirar dentro del inhalador.

La boquilla se debe colocar entre los labios y los labios se deben cerrar firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no se deben bloquear con los dedos durante su uso.

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



Los labios se ajustan sobre la forma contorneada de la boquilla para la inhalación.

No bloquear la ranura de ventilación con los dedos.

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

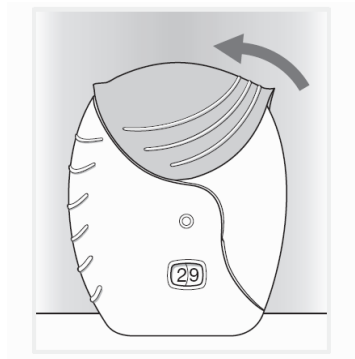
Se puede limpiar la boquilla del inhalador utilizando un pañuelo seco antes de cerrar la tapa.

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, no tragar.

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



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**

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 efectos 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 5.1). 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 5.2).

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 notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Hiperglucemia

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 intraclase 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.

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 4.8). No se identificaron factores de riesgo.

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 usar este medicamento.

4.5 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 β_2 -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β_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 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), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del $AUC_{(0-24)}$ y C_{max} 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 C_{max} 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 β_2 como el ritmo cardiaco, 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 β_2 -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6 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 5.3). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifrenatato 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 o vilanterol trifrenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y β_2 agonistas

fueron detectados en la leche materna (ver sección 5.3). 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 trifrenatato sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 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.

4.8 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 7 034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6 237 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 con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se ha utilizado 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 ($< 1/10\ 000$).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infecciones del tracto respiratorio superior Bronquitis Gripe Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, y urticaria	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.4)	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Extrasístoles Palpitaciones Taquicardia	Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo Sinusitis Faringitis Rinitis Tos Disfonía Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes Frecuentes Raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda Fracturas** Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes

*, ** Ver a continuación “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía (ver sección 4.4).

En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC de moderada a grave (el FEV₁ medio post-broncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13%) con una exacerbación en el año anterior (n = 3 255), el número de casos de neumonía por 1 000 pacientes-año fue 97,9 con FF/VI 184/22 microgramos, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 microgramos y 42,3 en el grupo VI 22 microgramos. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1 000 pacientes-año fueron 33,6; 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1 000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22 microgramos, 42,9 con FF/VI 92/22 microgramos, 12,1 con VI 22 microgramos. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal (ajustados por exposición) fueron 8,8 para FF/VI 184/22 microgramos frente a 1,5 para FF/VI 92/22 microgramos y 0 para VI 22 microgramos.

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 1 000 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 (7 034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1 000 pacientes-año fue 18,4 para FF/VI 184/22 microgramos frente a 9,6 para FF/VI 92/22 microgramos y 8,0 en el grupo placebo.

**Fracturas

En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3 255 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 grupos 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 CSI (por sus siglas en inglés ICS) fueron inferiores al 1% en cada grupo. Las tasas ajustadas por exposición (por cada 1 000 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 (7 034 pacientes), la incidencia de fracturas fue <1%, y normalmente se asociaban con traumatismos.

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

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 β_2 -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver sección 4.4).

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excepto anticolinérgicos, 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 β_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 quimioquinas involucradas en la inflamación).

Vilanterol trifenatato

Vilanterol trifenatato es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA). El efecto farmacológico de las sustancias activas agonistas β_2 -adrenérgicas, incluida vilanterol trifenatato, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclase 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 β_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 ICS (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

N° de estudio	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 una vez al día vs FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs PF 500 dos veces al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs FF 92 una vez al día	FF/VI/92/22 una vez al día vs placebo una vez al día
Cambios respecto a los valores basales en el FEV₁ valle por el método de Última Observación Realizada (LOCF)				
Diferencia entre tratamientos	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Media ponderada de los valores seriados del FEV₁ en las 0-24 horas después de la dosis				
Diferencia entre tratamientos	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
Valor p (IC 95%)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate				
Diferencia entre tratamientos	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin síntomas				
Diferencia entre tratamientos	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valor p	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001

N° de estudio	HZA106829		HZA106827	
(IC 95%)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la mañana				
Diferencia entre tratamientos	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la noche				
Diferencia entre tratamientos	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	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=1 009] o FF 92 microgramos [n=1 010] 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 no controlada 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 administrado dos veces al día (N = 1 504). 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 ICS/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 ICS 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.

Estudio de los efectos broncoprotectores y efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

En un estudio (203162) cruzado, controlado con placebo, de escalado de dosis repetidas, se evaluaron los efectos broncoprotectores y sobre el eje HHA de FF frente a PF o budesonida (BUD) en 54 adultos con antecedentes de asma, caracterizados por hiperreactividad de las vías respiratorias y con un FEV₁ ≥ 65% sobre el teórico. Los pacientes fueron aleatorizados a uno o dos periodos de tratamiento, que

comprendían cinco fases de escalado de dosis de 7 días de FF (25, 100, 200, 400, 800 microgramos/día), de PF (50, 200, 500, 1 000, 2 000 microgramos/día), de BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 microgramos/día) o placebo. Después de cada fase de escalado de dosis, se evaluaron la broncoprotección a través de la hiperreactividad de las vías respiratorias frente a la provocación con adenosina-5'-monofosfato (AMP) (concentración de provocación que causa una disminución $\geq 20\%$ del FEV₁ [AMP PC20]) y los niveles de cortisol plasmático medio ponderado en 24 horas.

En todos los rangos de dosis terapéuticas aprobadas para el asma, los valores de AMP PC20 (mg/ml) y de supresión de cortisol (%) fueron de 81 a 116 mg/ml y de 7% a 14% para FF (100 a 200 microgramos/día), de 20 a 76 mg/ml y 7% a 50% para PF (200 a 2 000 microgramos/día), y de 24 a 54 mg/ml y 13% a 44% para BUD (400 a 1 600 microgramos/día), respectivamente.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El programa de desarrollo clínico en EPOC incluyó un estudio de 12 semanas (HZC113107), dos estudios de 6 meses (HZC112206, HZC112207), dos estudios de un año (HZC102970, HZC102871), y un estudio >1 año (SUMMIT) de duración. Estos estudios fueron 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 HZC112206 y HZC112207 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. HZC112206 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. HZC112207 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) ≥ 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 HZC112206 y HZC112207, 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 ≥ 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 microgramos 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 β_2 y anticolinérgicos), medicamentos con la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas orales β_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)
Exacerbaciones moderadas y graves						
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		0,024		<0,001		<0,001
% reducción (IC 95%)		21 (3; 36)		34 (19; 46)		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)
Tiempo hasta la primera exacerbación: Hazard ratio (IC 95%)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
% reducción riesgo		20		28		24
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 2 009 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; 73 ml, (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 16 485 sujetos. La variable primaria fue la mortalidad por todas las causas y la variable secundaria un

conjunto de 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 ≥ 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 conjunto de eventos cardiovasculares 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

Asma

La eficacia y seguridad de furoato de fluticasona (FF)/vilanterol (VI) administrado una vez al día en comparación con FF administrado una vez al día en el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de 5 a 11 años se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de 24 semanas de duración y 1 semana de seguimiento (HZA107116) en el que participaron 673 pacientes con asma no controlado, en tratamiento con corticosteroides inhalados.

Todos los sujetos tenían un tratamiento del asma estable [un inhalador agonista beta de acción corta o un antagonista muscarínico de acción corta más corticosteroide inhalado (CSI)] durante al menos

4 semanas antes de la Visita 1. Los pacientes eran sintomáticos (es decir, seguían sin estar controlados) con el tratamiento que tenían para el asma. Los sujetos fueron tratados con furoato de fluticasona/vilanterol 46/22 microgramos (337 pacientes) o furoato de fluticasona 46 microgramos (336 pacientes). No se pudo evaluar la eficacia de dos de los pacientes, uno de cada brazo. La variable primaria fue el cambio respecto al valor basal, promediado en las semanas 1 a 12 durante el tiempo del tratamiento, en el flujo espiratorio máximo (FEM) matutino previo a la dosis (es decir, en el punto más bajo), recogido diariamente en el diario electrónico del paciente (diferencia entre la combinación FF/VI y FF). El cambio con respecto al valor basal en el porcentaje de intervalos de 24 horas sin rescate durante las semanas 1 a 12 del tiempo de tratamiento fue una variable secundaria potenciada para la población de 5 a 11 años. No hubo diferencias de eficacia entre FF/VI 46/22 microgramos y FF 46 microgramos (Tabla 3). No se identificaron nuevos problemas de seguridad durante este estudio.

Después de completar el estudio HZA107116, se identificaron inconsistencias en la realización del estudio en dos centros, que involucraba un total de 4 pacientes aleatorizados (FF/VI 46/22 microgramos n= 1, FF 46 microgramos n = 3). Se realizó un análisis suplementario *post-hoc*, excluyendo a estos 4 pacientes. Los resultados de este análisis (Tabla 3) son consistentes con los del análisis predefinido.

Tabla 3: Resultados de las variables primaria y secundaria potenciada (análisis complementario *post-hoc*)

Semanas 1 a la 12	Furoato de fluticasona/Vilanterol* n=335	Fluticasona furoato* n=332
Variable primaria		
Cambio respecto a los valores basales en el FEM matutino (l/min)		
Cambio medio LS (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Diferencia entre tratamientos (FF/VI vs FF) (95% IC), Valor p	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Variable secundaria potenciada		
Cambio respecto a los valores basales en porcentaje de los periodos de 24 horas sin rescate		
Cambio medio LS (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Diferencia entre tratamientos (FF/VI vs FF) (95% IC), Valor p	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Los pacientes recibieron FF/VI 46/22 microgramos una vez al día vs FF 46 microgramos una vez al día
LS=mínimos cuadrados, SE=error estándar, IC=intervalo de confianza, n=número de participantes en el estudio (población por intención de tratar total: 337 para FF/VI y 336 para FF)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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).

5.2 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

De acuerdo 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 S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desaquilación a una serie de metabolitos con actividad β_1 - y β_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 (a partir de 12 años).

Se ha estudiado la farmacocinética, seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños de 5 a 11 años, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 4.2). No se ha establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 5 años.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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 (de 12 a 84 años) 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_{max} se mantuvo sin cambios. No es probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes.

No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos de edad avanzada con asma y en sujetos de edad avanzada con 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_2 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_{max} 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 cardíaco 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_{max} 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_{max} de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardíaco.

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 de acuerdo al análisis farmacocinético poblacional de los resultados de fase III en 1 213 sujetos con asma (712 mujeres) y 1 225 sujetos con EPOC (392 mujeres).

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC influyeran en la farmacocinética de vilanterol de acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 mujeres) y 1 091 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 preclínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides o β_2 -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 trifenilacético 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_2 , en los estudios de inhalación a tiempo real trifenatato de vilanterol produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembra y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 1,2 o 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, de acuerdo al AUC.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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_2 -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 posnatal 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 una vez abierta la bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si se conserva el dispositivo en nevera se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. 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 gris claro, un protector de la boquilla amarillo, y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de silica 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 inhalador contiene dos tiras de blíster de aluminio laminado que liberan un total de 14 o 30 dosis (14 o 30 días de tratamiento).

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

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

Fecha de la primera autorización: 13 noviembre 2013
Fecha de la última renovación: 26 julio 2018

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>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 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 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de 200 microgramos de furoato de fluticasona 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 blanco en un inhalador de color gris claro (Ellipta) con un protector de la boquilla de color amarillo y un contador de dosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda"
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción prolongada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Asma

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Relvar Ellipta que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) de acuerdo 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.

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

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 β_2 de acción prolongada se debe

considerar una dosis de inicio de una inhalación de Relvar Ellipta 92/22 microgramos una vez al día. 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 β_2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de Relvar Ellipta 184/22 microgramos.

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 β_2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

La dosis máxima recomendada de Relvar Ellipta es de 184/22 microgramos una vez 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.

Relvar Ellipta no se debe utilizar en niños menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2.

Poblaciones especiales:

Edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.2).

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 C_{max} y AUC) (ver sección 5.2).

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 4.4).

Forma de administración

Relvar Ellipta es solo para inhalación oral.

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.

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

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. La bolsa de desecante se debe tirar y 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”, se debe escribir 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.

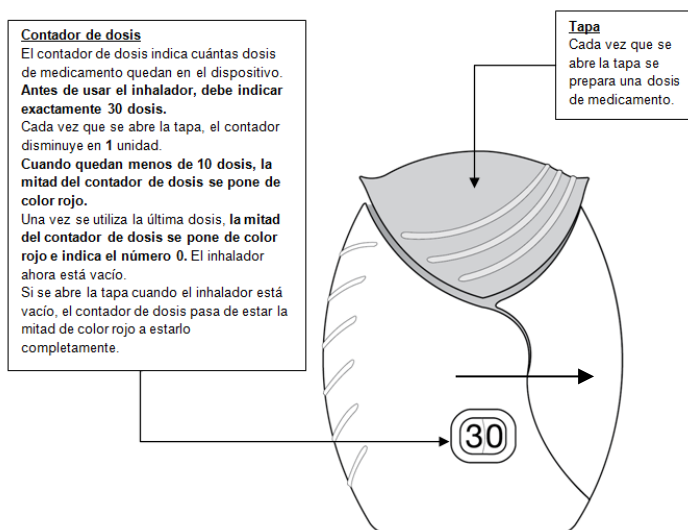
Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

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 administrar accidentalmente una dosis adicional del medicamento o una dosis doble mediante una inhalación.

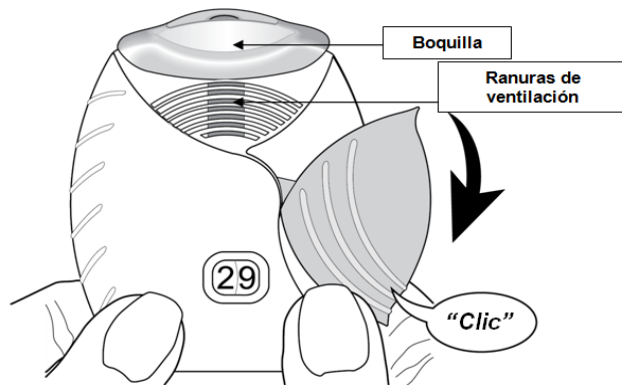


2. Preparar una dosis

Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. El inhalador no se debe agitar.

Deslizar la tapa hacia abajo hasta que se oiga 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 cuando se oiga un ‘clic’, el inhalador no liberará una dosis y se debe llevar al farmacéutico para solicitar ayuda.

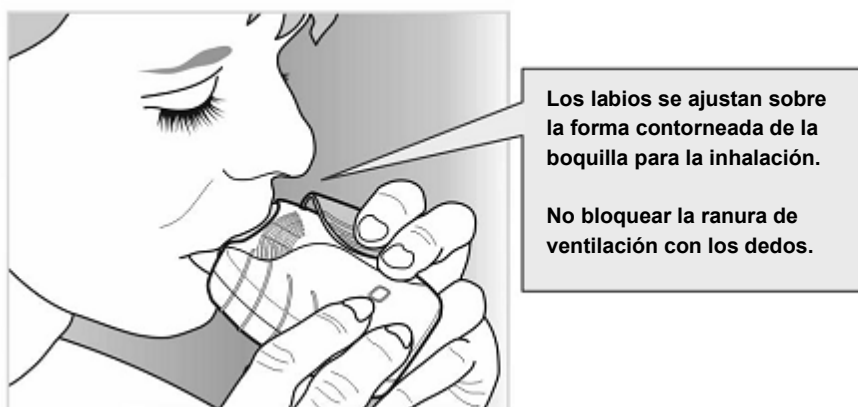


3. Cómo inhalar el medicamento

El inhalador se debe mantener alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda, pero sin espirar dentro del inhalador.

La boquilla se debe colocar entre los labios y los labios se deben cerrar firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no se deben bloquear con los dedos durante su uso.

- Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. La respiración se debe mantener 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.

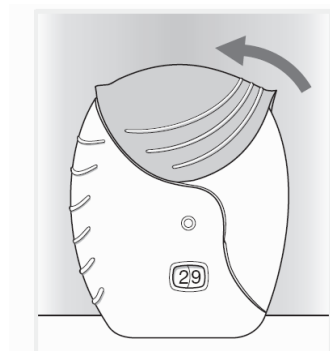
Se puede limpiar la boquilla del inhalador utilizando un pañuelo seco antes de cerrar la tapa.

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, no tragar.

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



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

Empeoramiento de la enfermedad

El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma, 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, 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 efectos 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. 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 5.2).

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 notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Hiper glucemia

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 intraclase 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.

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 4.8). No se identificaron factores de riesgo.

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 usar este medicamento.

4.5 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 β_2 -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β_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 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), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del $AUC_{(0-24)}$ y C_{max} 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 C_{max} 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 β_2 como el ritmo cardiaco, 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 β_2 -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6 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 5.3). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifrenatato 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 o vilanterol trifrenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y β_2 agonistas fueron detectados en la leche materna (ver sección 5.3). 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 trifrenatato sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 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.

4.8 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 7 034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6 237 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 con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se ha utilizado 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 ($< 1/10\ 000$).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infecciones del tracto respiratorio superior Bronquitis Gripe Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, y urticaria	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.4)	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles Palpitaciones Taquicardia	Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo Sinusitis Faringitis Rinitis Tos Disfonía Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes Frecuentes Raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda Fracturas** Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes

*, ** Ver a continuación “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía (ver sección 4.4).

En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC de moderada a grave (el FEV₁ medio post-broncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13%) con una exacerbación en el año anterior (n = 3 255), el número de casos de neumonía por 1 000 pacientes-año fue 97,9 con FF/VI 184/22 microgramos, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 microgramos y 42,3 en el grupo VI 22 microgramos. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1 000 pacientes-año fueron 33,6; 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1 000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22 microgramos, 42,9 con FF/VI 92/22 microgramos, 12,1 con VI 22 microgramos. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal (ajustados por exposición) fueron 8,8 para FF/VI 184/22 microgramos frente a 1,5 para FF/VI 92/22 microgramos y 0 para VI 22 microgramos.

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 1 000 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 (7 034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1 000 pacientes-año fue 18,4 para FF/VI 184/22 microgramos frente a 9,6 para FF/VI 92/22 microgramos y 8,0 en el grupo placebo.

**Fracturas

En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3 255 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 grupos 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 CSI (por sus siglas en inglés ICS) fueron inferiores al 1% en cada grupo. Las tasas ajustadas por exposición (por cada 1 000 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 (7 034 pacientes), la incidencia de fracturas fue <1%, y normalmente se asociaban con traumatismos.

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

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 β_2 -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver sección 4.4).

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excepto anticolinérgicos, 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 β_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 quimioquinas involucradas en la inflamación).

Vilanterol trifenatato

Vilanterol trifenatato es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA). El efecto farmacológico de las sustancias activas agonistas β_2 -adrenérgicas, incluida 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 β_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 ICS (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

N° de estudio	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 una vez al día vs FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs PF 500 dos veces al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs FF 92 una vez al día	FF/VI/92/22 una vez al día vs placebo una vez al día
Cambios respecto a los valores basales en el FEV₁ valle por el método de Última Observación Realizada (LOCF)				
Diferencia entre tratamientos	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Media ponderada de los valores seriados del FEV₁ en las 0-24 horas después de la dosis				
Diferencia entre tratamientos	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
Valor p (IC 95%)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate				
Diferencia entre tratamientos	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin síntomas				
Diferencia entre tratamientos	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%

Nº de estudio	HZA106829		HZA106827	
Valor p (IC 95%)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la mañana				
Diferencia entre tratamientos	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la noche				
Diferencia entre tratamientos	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	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=1 009] o FF 92 microgramos [n=1 010] 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 no controlada 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 administrado dos veces al día (N = 1 504). 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 ICS/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 ICS 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.

Estudio de los efectos broncoprotectores y efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

En un estudio (203162) cruzado, controlado con placebo, de escalado de dosis repetidas, se evaluaron los efectos broncoprotectores y sobre el eje HHA de FF frente a PF o budesonida (BUD) en 54 adultos con antecedentes de asma, caracterizados por hiperreactividad de las vías respiratorias y con un FEV₁ ≥ 65% sobre el teórico. Los pacientes fueron aleatorizados a uno o dos periodos de tratamiento, que comprendían cinco fases de escalado de dosis de 7 días de FF (25, 100, 200, 400, 800 microgramos/día), de PF (50, 200, 500, 1 000, 2 000 microgramos/día), de BUD (100, 400, 800,

1 600, 3 200 microgramos/día) o placebo. Después de cada fase de escalado de dosis, se evaluaron la broncoprotección a través de la hiperreactividad de las vías respiratorias frente a la provocación con adenosina-5'-monofosfato (AMP) (concentración de provocación que causa una disminución $\geq 20\%$ del FEV₁ [AMP PC20]) y los niveles de cortisol plasmático medio ponderado en 24 horas.

En todos los rangos de dosis terapéuticas aprobadas para el asma, los valores de AMP PC20 (mg/ml) y de supresión de cortisol (%) fueron de 81 a 116 mg/ml y de 7% a 14% para FF (100 a 200 microgramos/día), de 20 a 76 mg/ml y 7% a 50% para PF (200 a 2 000 microgramos/día), y de 24 a 54 mg/ml y 13% a 44% para BUD (400 a 1 600 microgramos/día), respectivamente.

Población pediátrica

Asma

La eficacia y seguridad de furoato de fluticasona (FF)/vilanterol (VI) administrado una vez al día en comparación con FF administrado una vez al día en el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de 5 a 11 años se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de 24 semanas de duración y 1 semana de seguimiento (HZA107116) en el que participaron 673 pacientes con asma no controlado, en tratamiento con corticosteroides inhalados.

Todos los sujetos tenían un tratamiento del asma estable [un inhalador agonista beta de acción corta o un antagonista muscarínico de acción corta más corticosteroide inhalado (CSI)] durante al menos 4 semanas antes de la Visita 1. Los pacientes eran sintomáticos (es decir, seguían sin estar controlados) con el tratamiento que tenían para el asma.

Los sujetos fueron tratados con furoato de fluticasona/vilanterol 46/22 microgramos (337 pacientes) o furoato de fluticasona 46 microgramos (336 pacientes). No se pudo evaluar la eficacia de dos de los pacientes, uno de cada brazo.

La variable primaria fue el cambio respecto al valor basal, promediado en las semanas 1 a 12 durante el tiempo del tratamiento, en el flujo espiratorio máximo (FEM) matutino previo a la dosis (es decir, en el punto más bajo), recogido diariamente en el diario electrónico del paciente (diferencia entre la combinación FF/VI y FF). El cambio con respecto al valor basal en el porcentaje de intervalos de 24 horas sin rescate durante las semanas 1 a 12 del tiempo de tratamiento fue una variable secundaria potenciada para la población de 5 a 11 años. No hubo diferencias de eficacia entre FF/VI 46/22 microgramos y FF 46 microgramos (Tabla 2). No se identificaron nuevos problemas de seguridad durante este estudio.

Después de completar el estudio HZA107116, se identificaron inconsistencias en la realización del estudio en dos centros, que involucraba un total de 4 pacientes aleatorizados (FF/VI 46/22 microgramos n= 1, FF 46 microgramos n = 3). Se realizó un análisis suplementario *post-hoc*, excluyendo a estos 4 pacientes. Los resultados de este análisis (Tabla 2) son consistentes con los del análisis predefinido.

Tabla 2: Resultados de las variables primaria y secundaria potenciada (análisis complementario *post-hoc*)

Semanas 1 a la 12	Furoato de fluticasona /Vilanterol* n=335	Fluticasona furoato* n=332
Variable primaria		
Cambio respecto a los valores basales en el FEM matutino (l/min)		
Cambio medio LS (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Diferencia entre tratamientos (FF/VI vs FF) (95% IC), Valor p	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	

Variable secundaria potenciada		
Cambio respecto a los valores basales en porcentaje de los periodos de 24 horas sin rescate		
Cambio medio LS (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Diferencia entre tratamientos (FF/VI vs FF) (95% IC), Valor p	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Los pacientes recibieron FF/VI 46/22 microgramos una vez al día vs FF 46 microgramos una vez al día

LS=mínimos cuadrados, SE=error estándar, IC=intervalo de confianza, n=número de participantes en el estudio (población por intención de tratar total: 337 para FF/VI y 336 para FF)

5.2 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

De acuerdo 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 S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desaquilación a una serie de metabolitos con actividad β_1 - y β_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 (a partir de 12 años).

Se ha estudiado la farmacocinética, seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños de 5 a 11 años, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 4.2). No se ha establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 5 años.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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 (de 12 a 84 años) afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma.

No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos de edad avanzada con asma y en sujetos de edad avanzada con 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_2 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_{max} 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 cardíaco 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_{max} 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_{max} de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardíaco.

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 de acuerdo al análisis farmacocinético poblacional de los resultados de fase III en 1 213 sujetos con asma (712 mujeres).

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC influyeran en la farmacocinética de vilanterol de acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 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 preclínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides o β_2 -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 trifenilacético 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_2 , en los estudios de inhalación a tiempo real trifenatato de vilanterol produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembra y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 1, 2 o 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, de acuerdo al AUC.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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_2 -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 posnatal 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 una vez abierta la bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si se conserva el dispositivo en nevera se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. 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 gris claro, un protector de la boquilla amarillo y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de silica 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 inhalador contiene dos tiras de blíster de aluminio laminado que liberan un total de 14 o 30 dosis (14 o 30 días de tratamiento).

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

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

Fecha de la primera autorización: 13 noviembre 2013
Fecha de la última renovación: 26 julio 2018

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 de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización subsecuente 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)

92/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)

furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis).

14 dosis

30 dosis

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.

No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 92/22

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 (CON BLUE BOX - ENVASE CLÍNICO)

92/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).

furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato 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 inhaladores de 30 dosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

UNA VEZ AL DÍA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 92/22

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 (ESTUCHE INDIVIDUAL)

184/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)

furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis).

14 dosis

30 dosis

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.

No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 184/22

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 (CON BLUE BOX - ENVASE CLÍNICO)

184/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipto 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).
furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato 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 inhaladores de 30 dosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

UNA VEZ AL DÍA
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria.
No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 184/22

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)

92/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).

furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis)

30 dosis

1 inhalador de 30 dosis

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.

No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 92/22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE INTERMEDIO (ENVASE CLÍNICO- SIN BLUE BOX)

184/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)

furoato de fluticasona/vilanterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis)

30 dosis

1 inhalador de 30 dosis

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.

No agitar.

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

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez tras la apertura: 6 semanas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/886/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

relvar ellipta 184/22

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

92/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92/22 mcg polvo para inhalación

furoato de fluticasona/vilanterol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

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 A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DE LA BANDEJA

184/22 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184/22 mcg polvo para inhalación

furoato de fluticasona/vilanterol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

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

92/22 microgramos

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

Relvar Ellipta 92/22 mcg polvo para inhalación
furoato de fluticasona/vilanterol
Vía inhalatoria

2. MÉTODO 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

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

ETIQUETA DEL INHALADOR

184/22 microgramos

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

Relvar Ellipta 184/22 mcg polvo para inhalación
furoato de fluticasona/vilanterol
Vía inhalatoria

2. MÉTODO 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 paciente

Relvar Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis) Relvar Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)

furoato de fluticasona/vilanterol

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

1. Qué es Relvar Ellipta y para qué se utiliza

Relvar Ellipta contiene dos principios activos: furoato de fluticasona y vilanterol. Existen dos concentraciones diferentes de Relvar Ellipta: furoato de fluticasona 92 microgramos/vilanterol 22 microgramos y furoato de fluticasona 184 microgramos/vilanterol 22 microgramos.

La concentración de 92/22 microgramos se utiliza para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**) en adultos, así como para el tratamiento del **asma** en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

La concentración de 184/22 microgramos se utiliza para el tratamiento del **asma** en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores. La concentración de 184/22 microgramos no está aprobada para el tratamiento de la EPOC.

Relvar Ellipta se debe utilizar todos los días y no únicamente cuando tiene dificultad para respirar u otros síntomas del asma y la 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 “rescate” de acción rápida (como salbutamol). Contacte con su médico si no tiene un inhalador de acción rápida.

Furoato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides, a menudo llamados simplemente esteroides. Los corticosteroides reducen la inflamación. Además reducen la hinchazón (inflamación) e irritación de las pequeñas vías aéreas en los pulmones y alivian de forma gradual los problemas respiratorios. Los corticosteroides también ayudan a prevenir los ataques de asma y el empeoramiento de la EPOC.

Vilanterol pertenece a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada. Actúa relajando los músculos de las pequeñas vías aéreas en los pulmones. Esto ayuda a abrir las vías respiratorias y facilita la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando se usa de forma regular, ayuda a que las pequeñas vías aéreas de los pulmones permanezcan abiertas.

El uso regular de estos dos principios activos juntos le ayudará a controlar sus dificultades respiratorias, más que cualquiera de los medicamentos por separado.

El asma, es una enfermedad pulmonar crónica grave en la que los músculos que rodean las vías respiratorias más pequeñas se estrechan (*broncoconstricción*) y se hinchan e irritan (*inflamación*). Los síntomas van y vienen e incluyen dificultad para respirar, sibilancias, opresión en el pecho y tos. Se ha demostrado que Relvar Ellipta reduce los ataques y síntomas del asma.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad pulmonar crónica grave en donde las vías respiratorias se inflaman y se engrosan. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos, molestias en el pecho y tos acompañada de mucosidad. Relvar Ellipta ha demostrado reducir los brotes de los síntomas que acompañan a la EPOC.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Relvar Ellipta

No use Relvar Ellipta

- si es **alérgico** a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si piensa que lo anterior le aplica, **no use Relvar Ellipta** hasta haber consultado con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Relvar Ellipta:

- si tiene **problemas hepáticos**, ya que puede ser más propenso a tener efectos adversos. Si tiene problemas hepáticos moderados o graves, su médico limitará su dosis a la concentración más baja de Relvar Ellipta (92/22 microgramos una vez al día)
- si tiene **problemas cardiacos o tensión arterial alta**
- si tiene **tuberculosis (TB) pulmonar** o cualquier otra infección desde hace tiempo o que no haya sido tratada
- si alguna vez le han dicho que tiene diabetes o el nivel de azúcar en sangre alto
- si tiene **problemas de la glándula tiroides**
- si tiene el **potasio** de la sangre **bajo**
- si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

Mientras esté utilizando Relvar Ellipta

Dificultades respiratorias inmediatas

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

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

- Contacte con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.
- Contacte con su médico si presenta un aumento de la sed, micción frecuente o cansancio inexplicable (signos de nivel alto de azúcar en sangre).

Infección 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 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

No administre este medicamento para el tratamiento del asma a niños menores de 12 años, o en niños y adolescentes de cualquier edad para el tratamiento de la EPOC.

Otros medicamentos y Relvar Ellipta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro de lo que contiene su medicamento.

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 metoprolol, utilizado en el tratamiento de **la tensión arterial alta o enfermedades del corazón**
- ketoconazol, para tratar **infecciones por hongos**
- ritonavir o cobicistat para tratar el **VIH**
- agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, como salmeterol.

Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Relvar Ellipta, por lo que su médico le puede hacer controles minuciosos si está tomando estos medicamentos.

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 use este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, consulte con su médico** antes de usar Relvar Ellipta. Si está en periodo de lactancia no use 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.

Relvar 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 Relvar Ellipta

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

Asma

La dosis recomendada en el tratamiento del asma es de una inhalación (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) una vez al día, administrada a la misma hora cada día.

Si tiene asma grave, su médico puede decidir que se administre una inhalación del inhalador que contiene la concentración más alta (184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol). Esta dosis también se utiliza una vez al día, a la misma hora cada día.

EPOC

La dosis recomendada en el tratamiento de la EPOC es de una inhalación (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) una vez al día, administrada a la misma hora cada día.

La concentración más alta de Relvar Ellipta (184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) no es adecuada para el tratamiento de la EPOC.

La administración de Relvar Ellipta es por inhalación oral.

Use Relvar Ellipta a la misma hora cada día, ya que es eficaz durante 24 horas

Es muy importante que utilice este medicamento todos los días, como le haya recomendado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas ni durante el día ni durante la noche.

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

Si siente que se queda sin respiración o tiene sibilancias más frecuentemente de lo normal, o si está utilizando su inhalador de “rescate” de acción rápida más a menudo de lo habitual, acuda a su médico.

Cómo usar Relvar Ellipta

Para obtener la información completa lea las “Instrucciones de uso paso a paso” incluidas tras la sección 6 de este prospecto.

La administración de Relvar Ellipta es solo por inhalación oral. No es necesario preparar Relvar Ellipta de ninguna forma especial, ni siquiera la primera vez que se va a utilizar.

Si los síntomas no mejoran

Si los síntomas (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 Relvar Ellipta del que debe

Si accidentalmente inhala más Relvar Ellipta de lo recomendado por su médico, consulte con su médico o farmacéutico. Si es posible, muéstreles el inhalador, el envase o este prospecto. Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, sentirse tembloroso o tener dolor de cabeza.

Si ha utilizado más medicamento de lo indicado durante un periodo de tiempo prolongado, es especialmente importante que reciba asesoramiento de su médico o farmacéutico. Esto se debe a que dosis mayores de Relvar Ellipta pueden reducir la cantidad de hormonas esteroideas producidas de forma natural por su cuerpo.

Si olvidó usar Relvar Ellipta

No inhale una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

Si tiene sibilancias o ahogo, o desarrolla cualquier otro síntoma de un ataque de asma, **utilice su inhalador de “rescate” de acción rápida** (por ejemplo salbutamol), y busque asesoramiento médico.

No deje de utilizar Relvar Ellipta sin consultar

Utilice este medicamento durante el tiempo que le haya recomendado su médico. Sólo será eficaz durante el tiempo que siga utilizándolo. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, incluso si se encuentra mejor.

Si tiene alguna 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 son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

Si tras la administración de Relvar Eliipta, tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación, **deje de utilizar este medicamento y póngase en contacto con su médico inmediatamente:**

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

Dificultades respiratorias inmediatas

Las dificultades respiratorias inmediatas después de usar Relvar Eliipta son raras.

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, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación mientras está utilizando Relvar 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

Otros efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- resfriado común.

Efectos adversos frecuentes

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

- aftas, protuberancias en la boca o en la garganta causadas por una infección por hongos (*candidiasis*). Enjuagar la boca con agua inmediatamente después de usar Relvar Eliipta puede ayudar a que este efecto adverso no se produzca
- inflamación de los pulmones (*bronquitis*)
- infección de los senos nasales o garganta
- gripe
- dolor e irritación en la parte posterior de la boca y garganta
- inflamación de los senos
- picor, moqueo o nariz taponada
- tos
- alteraciones en la voz
- debilitamiento de los huesos que puede producir fracturas
- dolor de estómago
- dolor de espalda
- temperatura elevada (*fiebre*)
- dolor en las articulaciones
- espasmos musculares.

Efectos adversos poco frecuentes

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

- latido del corazón irregular
- visión borrosa

- aumento del nivel de azúcar en sangre (*hiperglucemia*).

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1 000** personas

- latido rápido del corazón (*taquicardia*)
- nota el latido de su corazón (*palpitaciones*)
- temblor
- ansiedad.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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 Relvar 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, la bandeja y el inhalador después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo retirar 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. Escribir la fecha en la que se debe tirar el inhalador en el espacio designado para ello en la etiqueta. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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 por los desagües ni 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 Relvar Ellipta

- Los principios activos son furoato de fluticasona y vilanterol.
- Para la dosis de 92/22 microgramos: cada inhalación proporciona una dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).
- Para la dosis de 184/22 microgramos: cada inhalación proporciona una dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) de 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).
- Los demás componentes son lactosa monohidrato (ver sección 2 “Relvar Ellipta contiene lactosa”) y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Relvar Ellipta es un polvo para inhalación (unidosis).

El inhalador Ellipta está formado por un inhalador de color gris claro con un protector de la boquilla de color amarillo 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. Una vez abierta la tapa de la bandeja, tire el desecante, no lo ingiera o lo inhale. El inhalador no necesita ser conservado en la bandeja de aluminio laminado una vez que se ha abierto.

Relvar Ellipta está disponible en envases de un inhalador que contienen 14 o 30 dosis (para un tratamiento de 14 o 30 días) y en envases clínicos de 90 dosis (3 inhaladores de 30 dosis, para un tratamiento de 90 días). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

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

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

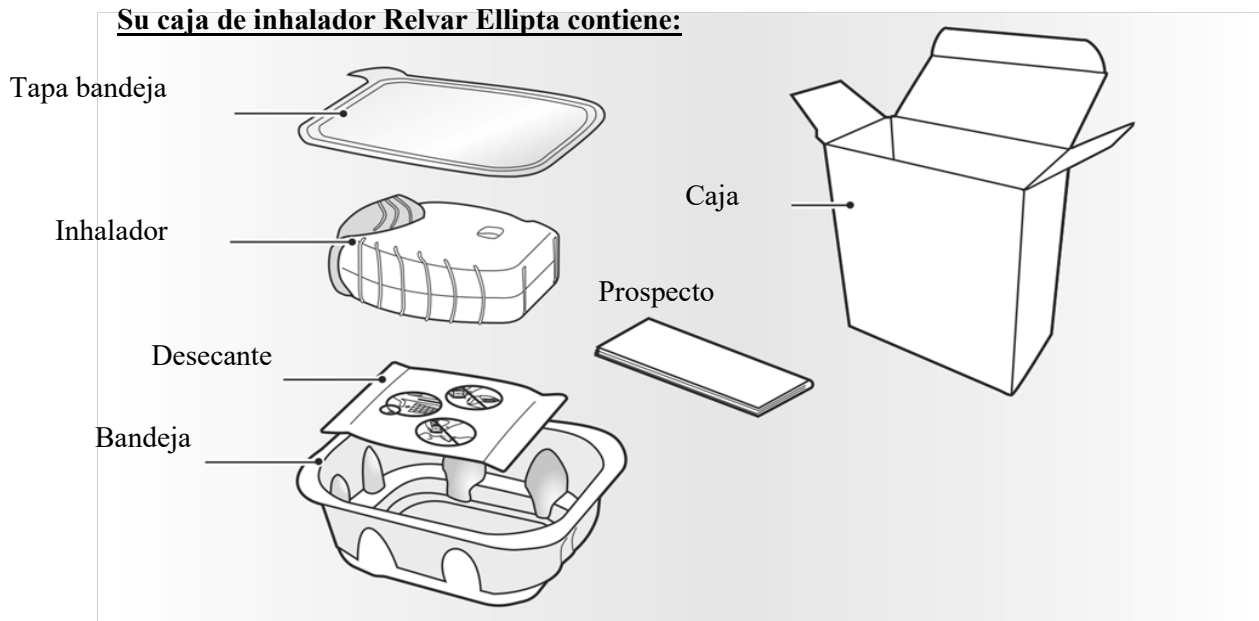
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso paso a paso

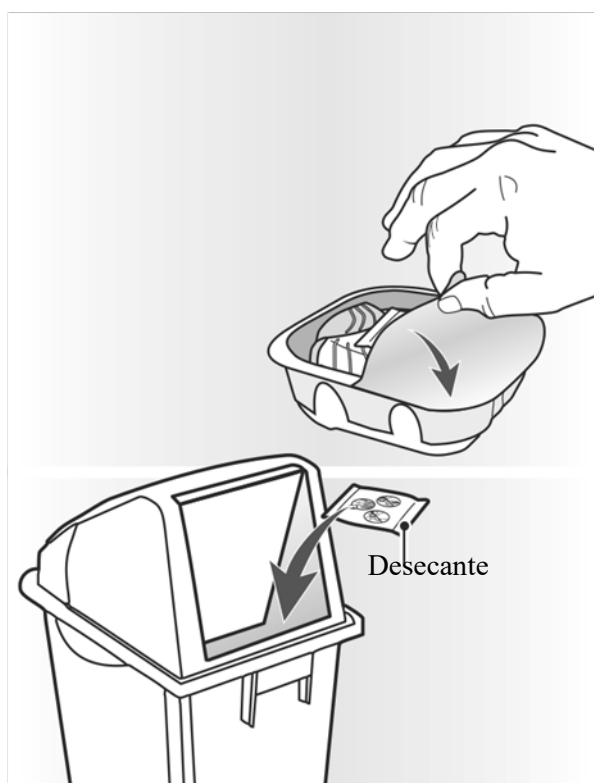
¿Qué es el inhalador Ellipta?

La primera vez que utilice Relvar Ellipta, no necesita comprobar que funciona correctamente, ya viene preparado para ser utilizado directamente. Sólo siga estas instrucciones de uso paso a paso.

Su caja de inhalador Relvar Ellipta contiene:



El inhalador está envasado en una bandeja. **No abra la bandeja hasta que esté preparado para empezar a utilizar su nuevo medicamento.** Cuando esté preparado para usar su inhalador, retire la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene una bolsa **desecante**, para reducir la humedad. Tire la bolsa desecante, **no** la abra, ingiera o la inhale.



Cuando saque el inhalador de la bandeja, estará en la posición de "cerrado". **No abra el inhalador hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Cuando se abre la bandeja, se debe anotar la fecha de "Desechar el" en el espacio designado para ello que aparece 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 no debe utilizarse más.** La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

Si se conserva en nevera, deje que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

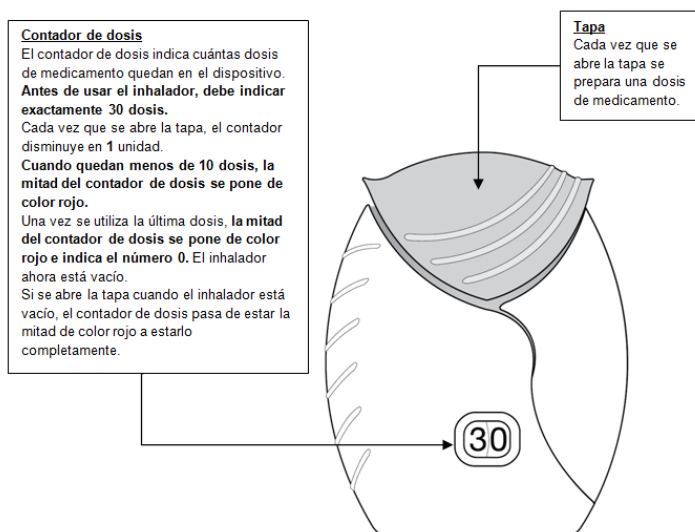
Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

1. Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador

Si abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.

La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.

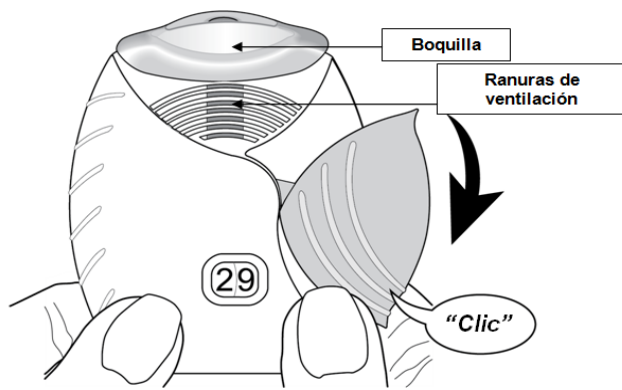
No es posible administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.



2. Preparar una dosis

Antes de abrir la tapa, espere a estar preparado para inhalar una dosis. No agite el inhalador.

- **Deslice la tapa hacia abajo hasta que oiga un "clic".**

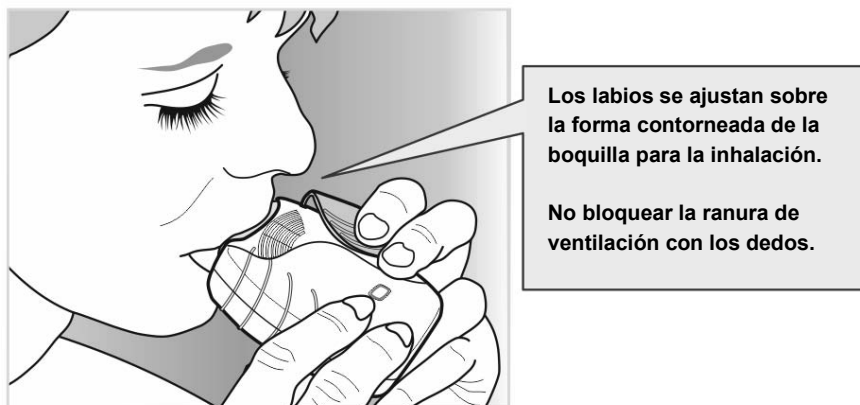


El medicamento está ahora preparado para ser inhalado.
Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad.

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

3. Inhalar el medicamento

- Mantenga el inhalador alejado de la boca, espire lo que razonablemente le sea posible. No espire dentro del inhalador.
- Coloque la boquilla entre sus labios, y ciérrelos firmemente alrededor de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.



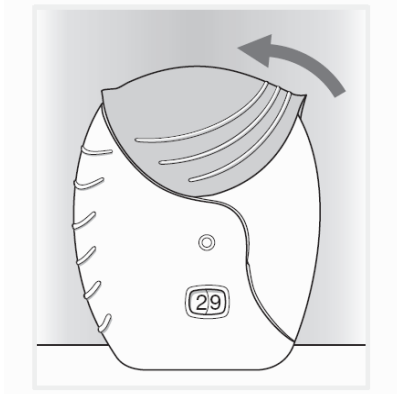
- Realice una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantenga la respiración tanto tiempo como le sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de la boca.
- Espire suave y lentamente.

Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o de notar el medicamento, incluso cuando utilice 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

- Deslice la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.



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