

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis pre-dispensada de 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

### Excipiente con efecto conocido

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, unidosis (polvo para inhalación).

Polvo blanco en un inhalador (ELLIPTA) de color gris claro con una boquilla protectora de color rojo y un contador de dosis.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

LAVENTAIR ELLIPTA está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada es una inhalación de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos una vez al día.

Para mantener la broncodilatación, LAVENTAIR ELLIPTA se debe administrar a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos una vez al día.

##### *Poblaciones especiales*

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de LAVENTAIR ELLIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe usar con precaución en esta población.

*Población pediátrica*

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

### Forma de administración

LAVENTAIR ELLIPTA se administra solo por vía inhalatoria.

Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador de 30 dosis (30 días de tratamiento) también son aplicables al inhalador de 7 dosis (7 días de tratamiento).

El inhalador ELLIPTA contiene unidosis y está listo para usar.

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

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

Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.

No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble de medicamento mediante una inhalación.

### **Instrucciones de uso:**

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

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

Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un ‘clic’. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el ‘clic’, el inhalador no liberará la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda.

## **b) Cómo inhalar el medicamento**

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

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

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

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

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

## **c) Cerrar el inhalador**

Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

### Asma

Umeclidinio/vilanterol no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que no se ha estudiado en esta población de pacientes.

### Broncoespasmo paradójico

La administración de umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol inmediatamente y si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

### No para uso agudo

Umeclidinio/vilanterol no está indicado como tratamiento para los episodios agudos de broncoespasmo.

### Empeoramiento de la enfermedad

El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con umeclidinio/vilanterol, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la pauta posológica del tratamiento para la EPOC.

### Efectos cardiovasculares

Tras la administración de antagonistas de receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio/vilanterol, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular y taquicardia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, umeclidinio/vilanterol, se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves.

### Actividad antimuscarínica

Debido a su actividad antimuscarínica, umeclidinio/vilanterol se debe emplear con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado.

### Hipocaliemia

Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, siendo posible que se produzcan efectos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementos.

En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia. Se debe tener precaución cuando umeclidinio/vilanterol se utilice con otros medicamentos que también puedan causar hipocaliemia (ver sección 4.5).

### Hiperglucemia

Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hiperglucemia transitoria en algunos pacientes.

En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hiperglucemia. En pacientes diabéticos, se debe monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en plasma al inicio del tratamiento con umeclidinio/vilanterol.

### Afecciones coexistentes

Umeclidinio/vilanterol se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que son inusualmente sensibles a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos.

### Excipientes

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

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

### Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos

Los medicamentos que contienen bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, como vilanterol. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos no selectivos o selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

### Interacciones metabólicas e interacciones basadas en transportadores

Vilanterol es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir, telitromicina) puede inhibir el metabolismo de vilanterol, y aumentar la exposición sistémica al mismo. La administración junto con ketoconazol (400 mg) en voluntarios sanos aumentó la media del  $AUC_{(0-t)}$  y  $C_{max}$ , de vilanterol en un 65% y 22% respectivamente. El incremento en la exposición a vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos sobre el ritmo cardiaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QT (corregido mediante el método Fridericia) relacionados con los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente umeclidinio/vilanterol con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos del CYP3A4 ya que existe la posibilidad de un aumento de la exposición sistémica a vilanterol, que puede dar lugar a un posible aumento de reacciones adversas. Verapamilo, un inhibidor moderado del CYP3A4, no afectó de forma significativa a la farmacocinética de vilanterol.

Umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la  $C_{max}$  de

umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la  $C_{max}$  del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

Tanto umeclidinio como vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P transportadora (P-gp). Se evaluó el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), un inhibidor moderado de la P-gp, sobre la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la  $C_{max}$  de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces sin efectos en el AUC de vilanterol. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp.

#### Otros agentes antimuscarínicos y simpaticomiméticos

No se ha estudiado la administración conjunta de umeclidinio/vilanterol con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan alguno de estos componentes, y no se recomienda su uso ya que se pueden potenciar reacciones adversas conocidas de antagonistas muscarínicos inhalados o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (ver las secciones 4.4 y 4.9).

#### Hipocaliemia

El tratamiento hipocaliémico concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocalémico de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, y por lo tanto, de deben utilizar con precaución (ver sección 4.4)

#### Otros medicamentos para la EPOC

Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de medicamentos, umeclidinio/vilanterol inhalado se ha utilizado junto con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencias clínicas de interacción medicamentosa.

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

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tras la administración de vilanterol han mostrado toxicidad para la reproducción a niveles de exposición que no son clínicamente relevantes (ver sección 5.3).

Solo se debe considerar la administración de umeclidinio/vilanterol durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si umeclidinio o vilanterol se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos son detectados en la leche materna. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de umeclidinio/vilanterol sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran efectos de umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad.

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en umeclidinio/vilanterol fue nasofaringitis (9%).

##### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de LAVENTAIR ELLIPTA está basado en los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de umeclidinio/vilanterol y sus componentes por separado, que comprendía 6.855 pacientes con EPOC y de la notificación espontánea. El programa de desarrollo clínico incluyó 2.354 pacientes que recibieron umeclidinio/vilanterol una vez al día, en los estudios clínicos de Fase III de 24 semanas de duración o de mayor duración, de los cuales 1.296 pacientes recibieron la dosis recomendada de 55/22 microgramos en los estudios de 24 semanas, 832 pacientes recibieron una dosis mayor 113/22 microgramos en los estudios de 24 semanas y 226 pacientes recibieron 113/22 microgramos en un estudio de 12 meses de duración.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se identifican en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en la integración de cinco estudios de 24 semanas y en el estudio de seguridad de 12 meses de duración.

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

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen:	
	Erupción Anafilaxia, angioedema y urticaria	Poco frecuentes Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Temblor	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa	Raras
	Glaucoma	Raras
	Presión intraocular aumentada	Raras
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Poco frecuentes
	Taquicardia supraventricular	Poco frecuentes
	Ritmo idioventricular	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Extrasístoles supraventricular	Poco frecuentes
	Palpitaciones	Poco frecuentes

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo Disfonía Broncoespasmo paradójico	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Boca seca	Frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria Obstrucción de la vejiga	Raras Raras Raras

#### 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Es probable que una sobredosis de umeclidinio/vilanterol pueda producir signos y síntomas debidos a la acción de los componentes por separado, consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia) o con la sobredosis de otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (por ejemplo, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocaliemia).

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y, si es necesario, un seguimiento apropiado.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, combinaciones triples con corticosteroides incl., código ATC: R03AL03.

#### Mecanismo de acción

Umeclidinio/vilanterol es una combinación inhalada de un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada/agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción prolongada (LAMA/LABA). Tras su inhalación oral, ambos compuestos actúan localmente en las vías respiratorias produciendo broncodilatación mediante mecanismos distintos.

### *Umeclidinio*

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

### *Vilanterol*

Vilanterol es un agonista selectivo de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada (agonista  $\beta_2$ -adrenérgico). Los efectos farmacológicos de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, incluido vilanterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, enzima que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato-3', 5' cíclico (AMP cíclico).

El aumento de los niveles del AMP cíclico produce relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

### Efectos farmacodinámicos

En los estudios de Fase III, de 6 meses de duración, umeclidinio/vilanterol, demostró una mejoría clínicamente significativa frente a placebo en la función pulmonar (medida mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>]) durante más de 24 horas tras la administración una vez al día, que fue evidente a los 15 minutos tras la administración de la primera dosis (mejoría frente a placebo de 102 ml (p<0,001<sup>\*</sup>). El promedio máximo de mejoría en el FEV<sub>1</sub> en las primeras 6 horas tras administrar la dosis con respecto a placebo fue de 130 ml (p<0,001<sup>\*</sup>) en la semana 24. No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de LAVENTAIR ELLIPTA a lo largo del tiempo.

### *Electrofisiología cardiaca*

Se evaluó el efecto de umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT en un estudio QT controlado con placebo y activo (moxifloxacino) en el que se administró umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos o 500/100 microgramos (dosis pre-dispensada con umeclidinio a ocho veces la dosis recomendada y vilanterol a cuatro veces la dosis recomendada) una vez al día, durante 10 días, en 103 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima en la prolongación del intervalo QT (corregido mediante el método Fridericia, QT<sub>cF</sub>) respecto a placebo tras la corrección basal fue de 4,3 milisegundos (IC 90% =2,2 a 6,4) observados 10 minutos detrás la administración de umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos y 8,2 milisegundos (IC 90% =6,2 a 10,2) observados 30 minutos tras la administración de umeclidinio/vilanterol 500/100 microgramos. Por tanto, no se observó ningún posible efecto arritmógeno clínicamente relevante relacionado con la prolongación del intervalo QT con umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos.

También se observó un aumento en la frecuencia cardiaca dosis-dependiente. La diferencia máxima media en la frecuencia cardiaca respecto a placebo tras la corrección basal fue 8,4 pulsaciones/minuto (IC 90% =7,0 a 9,8) y 20,3 pulsaciones/minuto (IC 90% =18,9 a 21,7) observados 10 minutos después de la administración de umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos y 500/100 microgramos respectivamente.

Además, no se observaron efectos clínicamente significativos sobre el ritmo cardiaco monitorizado con Holter durante 24 horas en el grupo de 53 pacientes con EPOC que fueron tratados con umeclidinio/vilanterol 55/22 microgramos una vez al día en un estudio de 6 meses de duración, en el

---

<sup>\*</sup> En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.



grupo de 55 pacientes que recibieron umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos una vez al día en otro estudio de 6 meses de duración ni en el grupo de 226 pacientes que recibieron 113/22 microgramos una vez al día en el estudio de 12 meses de duración.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de umeclidinio/vilanterol administrado una vez al día fue evaluada en ocho ensayos clínicos de Fase III en el que participaron 6.835 pacientes adultos con diagnóstico clínico de EPOC. Un total de 5.618 pacientes procedentes de cinco estudios de 6 meses de duración (dos estudios controlados por placebo y tres estudios controlados con el comparador activo [tiotropio]), 655 pacientes procedentes de dos estudios de 3 meses de duración sobre la resistencia al ejercicio/función pulmonar, y 562 pacientes procedentes del estudio complementario de 12 meses de duración.

#### *Efectos sobre la función pulmonar*

LAVENTAIR ELLIPTA demostró mejoras en la función pulmonar (definida por el cambio respecto a los valores basales en el FEV<sub>1</sub> valle) en diversos estudios. En un estudio de Fase III de 6 meses de duración, LAVENTAIR ELLIPTA demostró mejoras estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> valle (variable principal) en la semana 24 comparado con placebo y con cada grupo de tratamiento de los componentes en monoterapia. Además, LAVENTAIR ELLIPTA demostró mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> valle en frente a tiotropio en dos de los tres estudios de 6 meses de duración con comparador activo, y mayores mejoras numéricas con respecto a tiotropio en el tercer estudio con comparador activo (ver Tabla 1). No hubo atenuación del efecto broncodilatador con el tiempo.

#### *Resultados sobre los síntomas*

Dificultad para respirar:

LAVENTAIR ELLIPTA demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la dificultad para respirar evaluada por un aumento en la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (ITD) en la semana 24 (variable secundaria principal) comparado con placebo (ver Tabla 1). Las mejoras en la puntuación focal del ITD comparado con cada componente en monoterapia y tiotropio no fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que respondieron al menos con la Diferencia Mínima Clínicamente Importante (DMCI) de 1 unidad de puntuación focal del ITD en la semana 24 fue mayor para LAVENTAIR ELLIPTA (58%) comparado con placebo (41%) y con cada componente en monoterapia (53% para umeclidinio y 51% para vilanterol).

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

LAVENTAIR ELLIPTA ha mostrado también una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) tal como se indica en la reducción de la puntuación total del SGRQ en la semana 24 comparado con placebo y con cada componente en monoterapia (ver Tabla 1). LAVENTAIR ELLIPTA mostró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total del SGRQ comparado con tiotropio en uno de los tres estudios con comparador activo (ver Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que respondieron con al menos la DMCI en la puntuación de SGRQ (definida como una disminución de 4 unidades respecto a los valores basales) en la semana 24 fue mayor para LAVENTAIR ELLIPTA (49%) comparado con placebo (34%) y con cada componente en monoterapia (44% para umeclidinio y 48% para vilanterol). En un estudio comparador de activo, un porcentaje más elevado de pacientes tratados con LAVENTAIR ELLIPTA respondieron con una mejora clínicamente relevante en la puntuación SGRQ en la semana 24 (53%) comparado con tiotropio (46%). En los otros dos estudios comparadores de activo, una proporción similar de pacientes alcanzó al menos la DMCI con LAVENTAIR ELLIPTA y tiotropio; 49% y 54% para LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos y 52% y 55% para tiotropio.

#### *Uso de medicación de rescate*

LAVENTAIR ELLIPTA redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol durante las semanas 1-24 en comparación con placebo y umeclidinio (ver Tabla 1), y demostró un aumento desde valores basales en la proporción de días en los que no se necesitó medicación de rescate (una media de 11,1%) comparado con una disminución desde valores basales para placebo (una media de 0,9%).

En los tres estudios controlados con comparador activo de 6 meses de duración, LAVENTAIR ELLIPTA redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol comparado con tiotropio, con reducciones estadísticamente significativas observadas en dos de los tres estudios (ver Tabla 1). En los tres estudios clínicos, LAVENTAIR ELLIPTA también demostró un mayor aumento desde valores basales en la proporción de días en los que no se necesitó medicación de rescate (promedio entre 17,6% y 21,5%) comparado con tiotropio (promedio entre 11,7% y 13,4%).

#### **Tabla 1. Resultados sobre la función pulmonar, sintomáticos y de calidad de vida relacionada con la salud en la semana 24**

Comparación de tratamientos con LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mcg	Diferencia de tratamiento <sup>1</sup> (Intervalo de confianza 95%, valor de p)			
	FEV <sub>1</sub> valle (ml)	Puntuación Focal del ITD	Puntuación Total SGRQ	Uso de medicación de rescate <sup>3</sup>
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus Placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7; 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus Umeclidinio 55 mcg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus Vilanterol 22 mcg (N = 421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 454) versus Tiotropio 18 mcg (N = 451) (Estudio ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 207) versus Tiotropio 18 mcg (N = 203) (Estudio DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 <sup>2</sup> (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 217) versus Tiotropio 18 mcg (N = 215) (Estudio DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N= número de la población por intención de tratar

mcg = microgramos

n/e = no evaluado

1. Media por mínimos cuadrados
2. Datos agrupados del estudio DB2113360 y el estudio DB2113374
3. Diferencia entre la media de número de inhalaciones al día durante las semanas 1-24

También se estudió una dosis mayor de umeclidinio/vilanterol (113/22 microgramos), en un estudio clínico controlado con placebo de 24 semanas y en dos de los tres estudios controlados con comparador activo de 24 semanas. Los resultados fueron similares a los obtenidos para la dosis de LAVENTAIR ELLIPTA y proporcionaron evidencias adicionales de la eficacia de LAVENTAIR ELLIPTA.

\* En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

### *Exacerbaciones de EPOC*

LAVENTAIR ELLIPTA redujo el riesgo de exacerbaciones en EPOC en un 50% comparado con placebo (análisis basado en el tiempo de la primera exacerbación: Hazard Ratio (HR) 0,5; p=0,004\*); en un 20% comparado con umeclidinio (HR 0,8; p=0,391); y en un 30% comparado con vilanterol (HR 0,7; p=0,121). De los tres estudios con comparador activo, el riesgo de padecer exacerbaciones en EPOC comparado con tiotropio se redujo en un 50% en un estudio (HR 0,5; p=0,044) y se incrementó en un 20% y un 90% en dos estudios (HR 1,2; p=0,709 y HR 1,9; p=0,062 respectivamente). Estos estudios no fueron específicamente diseñados para evaluar el efecto de los tratamientos en exacerbaciones de la EPOC y los pacientes con exacerbaciones fueron retirados del estudio.

### *Resistencia al ejercicio y volúmenes pulmonares*

En uno de los dos estudios, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos mejoró el tiempo de resistencia al ejercicio comparado con placebo, tal como se evaluó con el test de marcha de carga constante (*endurance shuttle walk test*, ESWT), y en ambos estudios mejoró las medidas de volumen pulmonar comparado con placebo en pacientes adultos con EPOC con hiperinflación (capacidad funcional residual [CFR] >120%). En el primer estudio, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos demostró una mejora estadísticamente significativa y una mejora clínicamente relevante (basada en la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) entre los 45 y 85 segundos) frente a placebo en el tiempo de resistencia al ejercicio (*exercise endurance time*, EET) obtenido 3 horas después de la administración en la semana 12 (69,4 segundos [p=0,003]). La mejora en el EET comparado con placebo se observó en el día 2 y se mantuvo en las semanas 6 y 12. En el segundo estudio, la diferencia de tratamiento en el EET entre LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos y placebo fue 21,9 segundos (p=0,234) en la semana 12.

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos también mostró mejoras estadísticamente significativas comparado con placebo en el cambio respecto a los valores basales de las medidas del volumen pulmonar en el punto valle y a las 3 horas tras la administración de la dosis en la semana 12 del primer estudio (capacidad inspiratoria: de 237 ml y 316 ml respectivamente, volumen residual: de -466 ml y -643 ml respectivamente y una capacidad funcional residual: de -351 ml y -522 ml respectivamente; todos p<0,001). En el segundo estudio, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos mostró mejoras comparado con placebo en el cambio respecto a los valores basales de las medidas del volumen pulmonar en el punto valle y a las 3 horas tras la administración de la dosis en la semana 12 estudio (capacidad inspiratoria: de 198 ml y 238 ml respectivamente, volumen residual: de -295 ml y -351 ml respectivamente y una capacidad funcional residual: de -238 ml y -302 ml respectivamente); todos los valores de p fueron <0,001\*.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con LAVENTAIR 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**

Cuando umeclidinio y vilanterol fueron administrados en combinación por vía inhalatoria, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando se administra cada principio activo por separado. Por tanto, para los efectos farmacocinéticos se puede considerar cada componente por separado.

---

\* En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y su comparación estaba por debajo de una comparación que no alcanzó significación estadística. Por tanto, la significación estadística de esta comparación no se puede deducir.

## Absorción

### *Umeclidinio*

Tras la administración por vía inhalatoria de umeclidinio a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de umeclidinio administrado por vía inhalatoria fue de promedio el 13% de la dosis, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio inhalado, el estado estacionario se alcanzó entre los días del 7 al 10, con una acumulación de 1,5 a 1,8 veces.

### *Vilanterol*

Tras la administración por vía inhalatoria de vilanterol en voluntarios sanos, la  $C_{max}$  se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol administrado por vía inhalatoria fue del 27%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó en los 6 días, con una acumulación de hasta 2,4 veces.

## Distribución

### *Umeclidinio*

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

### *Vilanterol*

Tras la administración intravenosa a voluntarios sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 165 litros. *In vitro*, el promedio de unión a proteínas plasmáticas en plasma humano fue el 94%.

## Biotransformación

### *Umeclidinio*

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

### *Vilanterol*

En estudios *in vitro* se observó que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que es sustrato de la P-gp transportadora. La principal ruta metabólica para el vilanterol es la O-desalquilación que da lugar a una variedad de metabolitos con actividad agonista  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgica significativamente reducida. Los perfiles metabólicos plasmáticos tras la administración oral de vilanterol en un estudio con radiomarcador en humanos fueron consistentes con un elevado metabolismo de primer paso. La exposición sistémica de los metabolitos es baja.

## Eliminación

### *Umeclidinio*

Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, de manera aproximada el 58% de la dosis administrada marcada con radiomarcadores (o el 73% de la dosis radiomarcada recuperada) fue excretada en las heces en las 192 horas después de la dosis. La eliminación urinaria representó el 22% de la dosis administrada con radiomarcadores en las 168 horas después de la dosis (27% de la dosis radiomarcada recuperada). La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosis administrada por vía intravenosa indica secreción biliar. Tras la administración oral a sujetos varones sanos, la radiactividad

total fue eliminada principalmente por las heces (92% de la dosis administrada con radiomarcadores o 99% de la dosis radiactiva recuperada) en las 168 horas después de la dosis. Menos del 1% de la dosis oral administrada (1% de la dosis radiactiva recuperada) fue excretada en orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras administración oral. El promedio de la semivida de eliminación plasmática de umeclidinio tras la administración por vía inhalatoria durante 10 días fue de 19 horas, con un 3% a 4% de excreción de sustancia activa inalterada en orina en el estado estacionario.

#### *Vilanterol*

Tras la administración por vía intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 108 litros/hora. Después de la administración oral de vilanterol radiomarcado, el balance de masa mostró el 70% del compuesto marcado radiactivamente en orina y el 30% en heces. Vilanterol se elimina de manera principal por metabolismo seguido por la excreción de metabolitos en orina y heces. La semivida de eliminación plasmática de vilanterol tras la administración por vía inhalatoria durante 10 días fue de un promedio de 11 horas.

### Características en poblaciones especiales de voluntarios sanos o pacientes

#### *Pacientes de edad avanzada*

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de umeclidinio y vilanterol fue similar en los pacientes de 65 años de edad y mayores de 65 años con EPOC, y para aquellos menores de 65 años.

#### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de dos veces la dosis recomendada de umeclidinio y la dosis recomendada de vilanterol a pacientes con insuficiencia renal grave, no se observaron evidencias de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol ( $C_{max}$  y AUC). Tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre pacientes con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos.

#### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de dos veces la dosis recomendada de umeclidinio y la dosis recomendada de vilanterol a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B Child-Pugh) no se observaron evidencias de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol ( $C_{max}$  y AUC). Tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos. Umeclidinio/vilanterol no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Otras poblaciones especiales*

El análisis farmacocinético poblacional mostró que no se requiere ajuste en la dosis de bromuro de umeclidinio en base al efecto de la edad, la raza, y el género, el uso de corticosteroides inhalados o el peso. Un estudio realizado en metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo del polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio.

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

En estudios no clínicos con umeclidinio y vilanterol, en monoterapia y en combinación, los resultados fueron los típicamente asociados con la farmacología primaria tanto de los antagonistas del receptor muscarínico o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos respectivamente y/o irritación local. A continuación se muestran los resultados de los estudios realizados sobre los componentes por separado.

#### Genotoxicidad y carcinogénesis

Umeclidinio no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios ni resultó carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones  $\geq 26$  o  $\geq 22$  veces la exposición clínica en humanos de umeclidinio 55 microgramos, respectivamente, en base al AUC.

En estudios de toxicidad genética, vilanterol (como  $\alpha$ -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  $\beta_2$  adrenérgicos, en los estudios de inhalación a tiempo real, vilanterol trifenatato produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones a exposiciones 0,5 o 13 veces la exposición clínica en humanos de vilanterol 22 microgramos, respectivamente, en base al AUC.

#### Toxicidad para la reproducción

Umeclidinio no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. En estudios pre y post-natales, la administración por vía subcutánea de umeclidinio en ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y disminuyó ligeramente el peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (de manera aproximada 80 veces la dosis clínica en humanos a umeclidinio 55 microgramos, según el AUC).

Vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban con otros  $\beta_2$ -agonistas adrenérgicos (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y malrotación/flexión de extremidades) a 6 veces la dosis clínica en humanos en base al AUC. No hubo efectos a 36 veces la dosis clínica en humanos de vilanterol 22 microgramos, en base al AUC.

## **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 30°C. Si se conserva en nevera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

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

Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. 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 rojo y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable.

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

El inhalador contiene dos blísters de aluminio laminado de 7 o 30 dosis.

Tamaño de los envases de 7 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  
Dublin 24  
Irlanda

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

EU/1/14/899/001

EU/1/14/899/002

EU/1/14/899/003

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

Fecha de la primera autorización: 08 Mayo 2014

Fecha de la última renovación: 11 Enero 2019

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

Enero 2019

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