

**ANEXO I**

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rolufta Ellipta 55 microgramos polvo para inhalación, (unidadosis).

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) de 55 microgramos de umeclidinio (umeclidinium) (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio (umeclidinium bromide)). Esto se corresponde con una dosis a de 62,5 microgramos de umeclidinio (umeclidinium) que equivale a 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio (umeclidinium bromide).

### Excipientes con efecto conocido:

Cada dosis liberada contiene aproximadamente 12,5 mg de lactosa (como monohidrato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, unidadosis (polvo para inhalación).

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rolufta 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 bromuro de umeclidinio una vez al día.

Para mantener la broncodilatación, Rolufta Ellipta debe administrarse una vez al día, a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de bromuro de umeclidinio una vez al día.

##### *Poblaciones especiales*

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Rolufta Ellipta en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que se debe usar con precaución en esta población (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Rolufta Ellipta se administra solo por vía inhalatoria.

### Instrucciones de uso:

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, comer 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 mediante una inhalación.

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

Cuando esté preparado, abrir la tapa 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 para espirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador.

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

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

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

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

### c) Cerrar el inhalador

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

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Asma

El bromuro de umeclidinio no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que su uso no se ha estudiado en esta población de pacientes.

### Broncoespasmo paradójico

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

### Empeoramiento de la enfermedad

El bromuro de umeclidinio está dirigido al tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No se debe utilizar para el alivio de los síntomas agudos, por ejemplo, como tratamiento de rescate en episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos se deben tratar con un broncodilatador inhalado de acción corta. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con bromuro de umeclidinio, 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, incluyendo el bromuro de umeclidinio, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia. Además, los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos.

Por lo tanto, el bromuro de umeclidinio se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, especialmente arritmias cardíacas.

### Actividad antimuscarínica

Debido a su actividad antimuscarínica, el bromuro de umeclidinio se debe utilizar con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado.

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria poco frecuente a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben utilizar este medicamento.

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

A dosis clínicas, y debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras inhalar la dosis de bromuro de umeclidinio, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

##### Otros agentes antimuscarínicos

No se ha estudiado la administración conjunta de bromuro de umeclidinio con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan este principio activo, por lo que no se recomienda su uso conjunto, ya que podría potenciar los efectos adversos ya conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados.

##### Interacciones metabólicas e interacciones relacionadas con transportadores

El bromuro de umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de bromuro de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 4 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la  $C_{max}$  de umeclidinio. A dosis 8 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC del bromuro 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 junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a sujetos genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

El bromuro de umeclidinio es un sustrato 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 de bromuro de umeclidinio en estado estacionario, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la  $C_{max}$  de bromuro de umeclidinio. Se observó un aumento en el AUC de bromuro de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se administren conjuntamente bromuro de umeclidinio con inhibidores de la P-gp.

##### Otros medicamentos para la EPOC

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de bromuro de umeclidinio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos relacionados con la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

##### Lactancia

Se desconoce si el bromuro de umeclidinio se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rolufta Ellipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del bromuro de umeclidinio en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran que el bromuro de umeclidinio tenga efectos sobre la fertilidad.

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Rolufta Ellipta fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad del bromuro de umeclidinio se evaluó en 1.663 pacientes con EPOC que recibieron dosis de 55 microgramos o mayores, durante un año. Esto incluye a 576 pacientes que recibieron la dosis recomendada de 55 microgramos una vez al día.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en los cuatro estudios de eficacia y el estudio de seguridad a largo plazo (que incluyó 1.412 pacientes que recibieron bromuro de umeclidinio).

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando 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	Nasofaringitis Infección de tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario Sinusitis Faringitis	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: Erupción cutánea, urticaria y prurito	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Disgeusia	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma  Visión borrosa  Dolor ocular Aumento de la presión intraocular	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Raras Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular Ritmo idioventricular Taquicardia supraventricular Extrasístoles supraventriculares Taquicardia	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Poco frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
	Boca seca	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

#### 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 bromuro de umeclidinio produzca signos y síntomas consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia).

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, anticolinérgicos, código ATC: R03BB07

#### Mecanismo de acción

El bromuro de umeclidinio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada (también conocido como anticolinérgico). Es un derivado de la quinuclidina, un antagonista del receptor muscarínico con actividad sobre múltiples subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos. El bromuro de umeclidinio ejerce su actividad broncodilatadora inhibiendo competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos colinérgicos 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.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio en Fase III de 6 meses de duración (DB2113373), Rolufta Ellipta demostró una mejoría clínicamente relevante 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 30 minutos tras la administración de la primera dosis (mejoría frente a placebo de 102 mL, p<0,001\*). El promedio máximo de mejoría en el FEV<sub>1</sub> en las primeras 6 horas

---

\* 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.

tras administrar la dosis con respecto a placebo fue de 130 mL ( $p < 0,001^*$ ) en la semana 24. No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de Rolufta Ellipta a lo largo del tiempo.

#### *Electrofisiología cardíaca*

Se evaluó el efecto de 500 microgramos (unidosis) de umeclidinio sobre el intervalo QT en un estudio QT controlado con placebo y moxifloxacino en el que participaron 103 voluntarios sanos. Tras la administración de dosis repetidas de 500 microgramos de umeclidinio una vez al día durante 10 días, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QT (corregido utilizando el método Fridericia) u otros efectos en la frecuencia cardíaca.

#### Eficacia clínica

La eficacia clínica de Rolufta Ellipta administrado una vez al día se evaluó en 904 pacientes adultos con diagnóstico clínico de EPOC, que recibieron bromuro de umeclidinio o placebo en dos estudios clínicos pivotaes de Fase III; un estudio de 12 semanas (AC4115408) y un estudio de 24 semanas (DB2113373).

Estudios Pivotaes de Eficacia:

#### *Efectos sobre la función pulmonar*

En ambos estudios pivotaes de 12 y 24 semanas de duración, Rolufta Ellipta demostró mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la función pulmonar (definida como la variación del FEV<sub>1</sub> valle frente al valor basal en las semanas 12 y 24 respectivamente, que era la variable principal de eficacia en cada estudio) en comparación con placebo (ver *Tabla 1*). En ambos estudios, los efectos broncodilatadores de Rolufta Ellipta en comparación con el placebo fueron evidentes tras el primer día de tratamiento y se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 y 24 semanas.

No hubo atenuación del efecto broncodilatador con el tiempo.

**Tabla 1: FEV<sub>1</sub> valle (ml) en las semanas 12 y 24 (variable principal)**

<b>Tratamiento con Rolufta Ellipta 55 mcg</b>	<b>Estudio de 12 semanas Diferencia de tratamiento<sup>1</sup> Intervalo de confianza del 95% Valor p</b>	<b>Estudio de 24 semanas Diferencia de tratamiento<sup>1</sup> Intervalo de confianza del 95% Valor p</b>
Versus placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = microgramos

<sup>1</sup> medias por mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%)

En el estudio pivotal de 12 semanas, en el periodo de 0-6 horas tras la administración de la dosis, Rolufta Ellipta mostró una gran mejoría, que fue estadísticamente significativa, de la media ponderada de FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales en comparación con placebo (166 ml ( $p < 0,001$ ), en la semana 12.

En el estudio pivotal de 24 semanas, en el periodo de 0-6 horas tras la administración de la dosis, Rolufta Ellipta mostró una gran mejoría de la media ponderada de FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales en comparación con placebo (150 ml ( $p < 0,001^*$ ), en la semana 24.

#### *Resultados sobre los síntomas*

---

\* 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.



#### *Dificultad para respirar:*

En el estudio de 12 semanas, Rolufta Ellipta no mostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (ITD) (1,0 unidades,  $p=0,05$ ) en la semana 12. En el estudio de 24 semanas, Rolufta Ellipta mostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación focal del ITD (1,0 unidades,  $p<0,001$ ) en la semana 24.

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 12 fue mayor en Rolufta Ellipta (38%) que en el placebo (15%) en el estudio de 12 semanas. Del mismo modo, un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron  $\geq 1$  unidad en la puntuación focal del ITD con Rolufta Ellipta (53%) en comparación con placebo (41%) en la semana 24 del estudio de 24 semanas.

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

Rolufta Ellipta también ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante el cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), tal y como se indica por la reducción de la puntuación total del SGRQ en la semana 12 en comparación con placebo (-7,90 unidades,  $p<0,001$ ) en el estudio de 12 semanas. En el estudio de 24 semanas, Rolufta Ellipta demostró una mayor mejoría (-4,69 unidades,  $p<0,001^{**}$ ) en comparación con placebo en el cambio de la puntuación total del SGRQ respecto a sus valores basales en la semana 24.

El porcentaje de pacientes que respondieron como mínimo a la DMCI en la puntuación de SGRQ (definida como una disminución de 4 unidades respecto a los valores basales) en la semana 12, fue mayor para Rolufta Ellipta 55 microgramos (44%) en comparación con placebo (26%) en el estudio de 12 semanas. Del mismo modo, un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron como mínimo la DMCI con Rolufta Ellipta en la semana 24 (44%) en comparación con placebo (34%) en el estudio de 24 semanas.

#### *Exacerbaciones de la EPOC*

En el estudio de 24 semanas, Rolufta Ellipta disminuyó el riesgo de exacerbación de la EPOC en comparación con placebo (análisis del tiempo hasta la primera exacerbación; Hazard Ratio 0,6 y  $p=0,035^*$ ). La probabilidad de tener una exacerbación en pacientes en tratamiento con Rolufta Ellipta en la semana 24 fue de 8,9% en comparación con 13,7% con placebo. Los estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar el efecto de los tratamientos en las exacerbaciones de la EPOC, y aquellos pacientes que exacerbaron fueron retirados del estudio.

#### *Uso del medicamento de rescate*

En el estudio de 12 semanas, Rolufta Ellipta redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate con salbutamol en comparación con placebo (una media de reducción de 0,7 pulverizaciones al día durante las semanas 1-12,  $p=0,025$ ) y el porcentaje de días en los que no se necesitó medicación de rescate (un promedio de 46,3%) fue mayor en comparación con el placebo (un promedio de 35,2%; no se han llevado a cabo análisis estadísticos convencionales para esta variable). En el estudio de 24 semanas de tratamiento con Rolufta Ellipta, la media (DE) del cambio desde el estado basal en el número de pulverizaciones de salbutamol como medicamento de rescate durante las 24 semanas de tratamiento fue -1,4 (0,20) para placebo y -1,7 (0,16) para Rolufta Ellipta (Diferencia = -0,3; IC 95%: -0,8 ; 0,2;  $p=0,276$ ). El porcentaje de días en los que la medicación de rescate no fue necesaria para los pacientes que recibieron Rolufta Ellipta (un promedio de 31,1%) fue mayor en comparación con placebo (un promedio de 21,7%). No se han llevado a cabo análisis estadísticos formales para esta variable.

#### *Estudios de soporte de eficacia*

---

\* 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.

En dos estudios de 12 semanas de duración, controlados con placebo (200109 y 200110), la adición de Roluflta Ellipta a furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) (92/22 microgramos) una vez al día, en pacientes adultos con un diagnóstico clínico de EPOC, resultó en mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la variable principal FEV<sub>1</sub> valle en el día 85 en comparación con placebo más FF/VI (124 mL (IC 95%: 93;154; p <0,001) y 122 mL (IC 95%:, 91;152; p < 0,001)).

Las mejoras en la función pulmonar fueron apoyadas con reducciones en el uso de salbutamol durante semanas 1-12 (-0,4 inhalaciones por día (IC 95%: -0,7;-0,2; p <0,001) y -0,3 inhalaciones por día (IC 95%: -0,5;-0,1; p = 0,003)) en comparación con placebo más FF/VI, pero las mejoras en el SGRQ en la semana 12, no fueron estadísticamente significativas (200109) o clínicamente relevantes (200109 y 200110). La corta duración de los estudios, y el número limitado de eventos de exacerbación, impiden llegar a conclusiones respecto al efecto adicional de Roluflta Ellipta en la tasa de exacerbaciones de la EPOC.

En estos estudios, no se han identificado reacciones adversas nuevas debidas a la adición de Roluflta Ellipta a FF/VI.

### Población pediátrica

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

Tras la administración por vía inhalatoria de bromuro de umeclidinio a voluntarios sanos, la C<sub>max</sub> se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de bromuro 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 bromuro 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.

### Distribución

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 del 89%.

### Biotransformación

En estudios *in vitro* se observó que bromuro de 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 bromuro 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.

### Eliminación

Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, aproximadamente 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. La semivida plasmática de eliminación de bromuro 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.

#### Características en poblaciones especiales de sujetos o pacientes

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal*

Los sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30mL/min) no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio ( $C_{max}$  y AUC), ni tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre sujetos con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos.

##### *Insuficiencia hepática*

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio ( $C_{max}$  y AUC) ni tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos. Bromuro de umeclidinio no ha sido evaluado en sujetos 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 un efecto clínicamente relevante en la exposición sistémica de bromuro de umeclidinio en el polimorfismo genético de CYP2D6.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios no clínicos con bromuro de umeclidinio, los resultados fueron aquellos asociados típicamente a la farmacología primaria de los antagonistas de los receptores muscarínicos y/o irritación local.

#### Toxicidad reproductiva

Bromuro de umeclidinio no resultó teratogénico en ratas o conejos. En un estudio pre y post-natal, la administración subcutánea de bromuro de umeclidinio a ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y un ligero descenso del peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (aproximadamente 80 veces la exposición clínica humana de umeclidinio 55 microgramos, basada en el 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 retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Se debe utilizar en un plazo de 6 semanas tras la apertura de la bandeja.

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, un protector de la boquilla verde claro y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminado que contiene una bolsa desecante. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable.

El inhalador contiene un blíster de aluminio laminado de 7 o 30 dosis.

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

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 y otras eliminaciones**

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.

Para instrucciones de uso, ver sección 4.2.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline

County Cork  
Irlanda

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

EU/1/17/1174/001  
EU/1/17/1174/002  
EU/1/17/1174/003

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

Fecha de la primera autorización: 26 Enero 2017

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

Junio 2018

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