

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revinty Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 microgramas de furoato de fluticasona e 25 microgramas de vilanterol (como trifenatato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose
(Pó para inalação).

Pó branco num inalador cinzento claro com a tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Revinty Ellipta está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta₂ de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada:

- doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de curta duração de ação 'conforme o necessário'.
- doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroide para inalação e agonista beta₂ de longa duração de ação.

DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)

Revinty Ellipta está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV₁ previsível normal <70% (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma

Aos doentes com asma, deve ser administrada a dosagem de Revinty Ellipta contendo a dosagem apropriada de furoato de fluticasona (FF) para a gravidade da doença. Os médicos prescritores devem ter em atenção que, em doentes com asma, 100 microgramas de furoato de fluticasona (FF) uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 250 microgramas de propionato de fluticasona (FP) duas vezes por dia,

enquanto 200 microgramas de FF uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 500 microgramas de FP duas vezes por dia.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de Revinty Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com Revinty Ellipta 92/22 microgramas, a dose pode ser aumentada para 184/22 microgramas, o que pode providenciar uma melhoria adicional no controlo da asma.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados por um profissional de saúde para que a dosagem de furoato de fluticasona/vilanterol que estão a receber continue ótima e seja apenas alterada através de aconselhamento médico. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas.

Revinty Ellipta 184/22 microgramas deve ser considerado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada.

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação de Revinty Ellipta.

Contudo, deve informar-se o doente que é necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e que o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática.

Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista beta₂ de curta duração, por inalação, para o alívio imediato.

Crianças com menos de 12 anos

A segurança e a eficácia de Revinty Ellipta em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma.

Não existem dados disponíveis.

DPOC

Adultos com 18 anos de idade ou mais

Uma inalação de Revinty Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia.

Revinty Ellipta 184/22 microgramas não é indicado para doentes com DPOC. Não existe benefício adicional na dose de 184/22 microgramas quando comparada com a dose de 92/22 microgramas e existe um risco potencial aumentado de pneumonia e reações adversas relacionadas com os corticosteroides sistémicos (ver secções 4.4 e 4.8).

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação de Revinty Ellipta.

População pediátrica

O uso de Revinty Ellipta não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos)

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Estudos em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave revelaram um aumento na exposição sistémica ao furoato de fluticasona (tanto na C_{max} como na AUC) (ver secção 5.2).

Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides.

Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 microgramas (ver secção 4.4).

Modo de administração

Revinty Ellipta destina-se apenas a administração por via inalatória.

Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a posologia à noite ou de manhã deve ser deixada à consideração do médico.

Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

Se conservado no frigorífico, deve permitir-se que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de o utilizar.

Quando se utiliza o inalador pela primeira vez, não há necessidade de verificar se este está a funcionar corretamente e de o preparar para a utilização de qualquer forma especial. Devem ser seguidas as instruções passo a passo.

O inalador Ellipta está embalado numa bandeja contendo uma saqueta de dessecante para reduzir a humidade. A saqueta dessecante deve ser eliminada e não deve ser aberta, ingerida nem inalada.

O doente deve ser alertado para não abrir a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose.

Quando o inalador é retirado da sua bandeja, este estará na posição 'fechado'. A data "Eliminar em" deve ser escrita no rótulo do inalador no espaço disponibilizado. A data "Eliminar em" é de 6 semanas a partir da data de abertura da bandeja. Após esta data o inalador não deve ser mais utilizado. A bandeja pode ser eliminada após a primeira abertura.

Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir.

As instruções passo a passo apresentadas abaixo para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

Instruções de utilização

1. Ler antes de iniciar

Se a tampa do inalador for aberta e fechada sem inalar o medicamento, perder-se-á uma dose. A dose perdida irá manter-se segura no interior do inalador, mas deixará de estar disponível para ser inalada. Não é possível tomar acidentalmente medicamento extra ou uma dose a dobrar numa inalação.

Contador de doses

Mostra quantas doses de medicamento ainda estão disponíveis no inalador.

Antes do inalador ser utilizado, mostra exatamente 30 doses.

Diminui a contagem em 1 cada vez que abre a tampa.

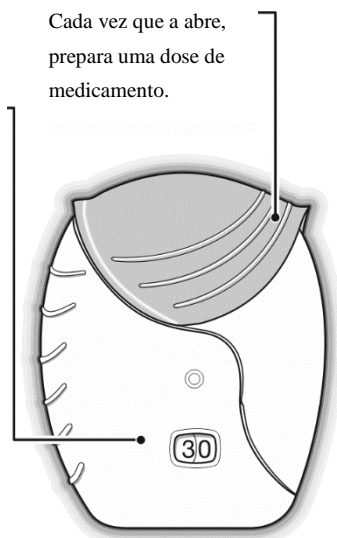
Quando estão disponíveis menos de 10 doses, metade do contador de doses estará vermelho.

Após ter utilizado a última dose, **metade do contador de doses estará vermelho e o número 0 aparece no mostrador.** O seu inalador está agora vazio.

Se abrir a tampa após isto, o contador de doses irá alterar de metade vermelho para totalmente vermelho.

Tampa

Cada vez que a abre, prepara uma dose de medicamento.



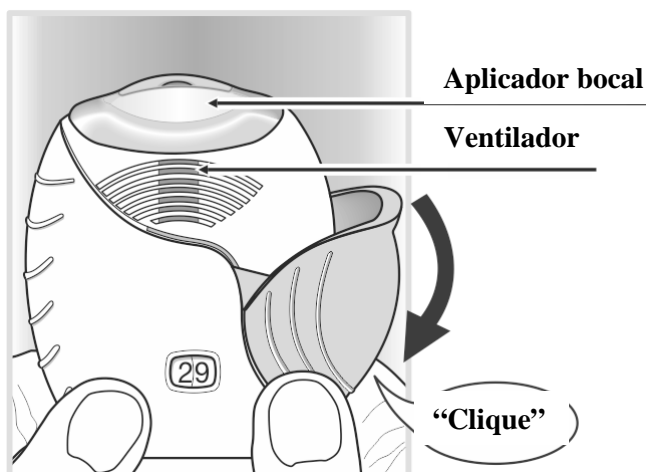
2. Como preparar a dose

Abrir a tampa quando estiver pronto para inalar a dose. **Não agitar o inalador.**

Deslizar a tampa para baixo até ouvir um **'clique'**.

O medicamento está agora pronto para ser inalado. O contador de doses conta menos 1 para confirmar.

Se o contador de doses não contar menos 1 quando ouvir o **'clique'**, o inalador não irá fornecer o medicamento. Leve-o de volta ao farmacêutico para aconselhamento.



3. Como inalar o medicamento

Segurar o inalador longe da sua boca e expirar tanto quando se sinta confortável.

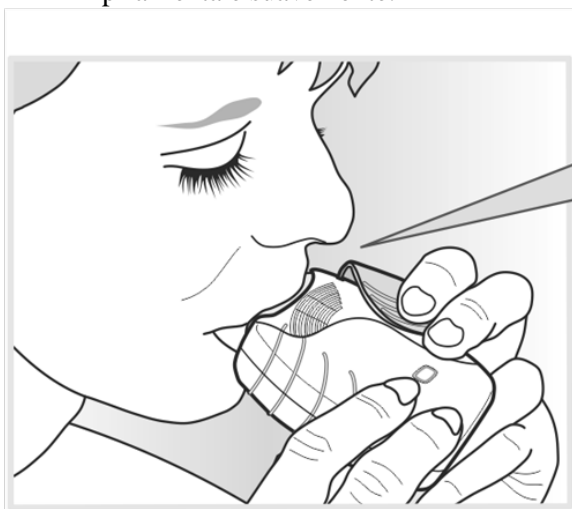
Não expirar para dentro do inalador.

Colocar o aplicador bucal entre os seus lábios e fechar os seus lábios firmemente à volta dele.

Não bloquear os ventiladores com os seus dedos.

Respirar fundo uma vez, de forma estável e prolongada. Sustar a respiração durante o tempo que for possível (pelo menos 3 – 4 segundos).

- Remover o inalador da sua boca.
- Expirar lenta e suavemente.



Os seus lábios ajustam-se à forma contornada do aplicador bucal para inalação.

Não bloquear o ventilador com os seus dedos.

Pode não ser possível provar ou sentir o medicamento, mesmo que esteja a utilizar o inalador corretamente.

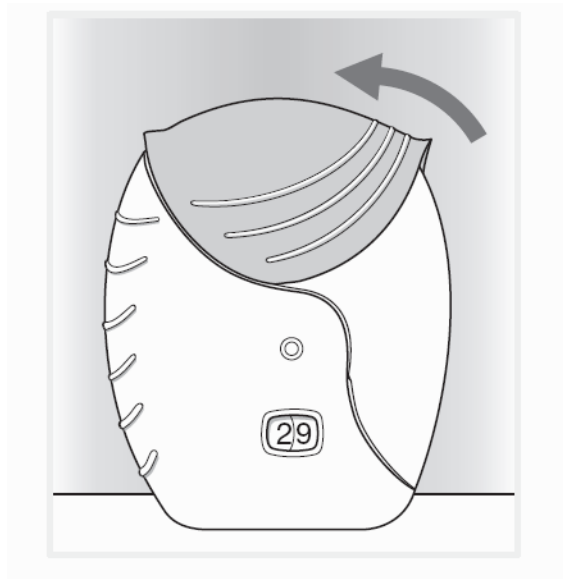
Se quiser limpar o aplicador bucal, utilize um **lenço de papel seco antes** de fechar a tampa.

4. Fechar o inalador e enxaguar a sua boca

Deslizar a tampa para cima até onde ela for para cobrir o aplicador bucal.

Enxaguar a sua boca com água depois de ter utilizado o inalador, não engolir.

Tal fará com que seja menos provável o desenvolvimento de feridas da boca ou da garganta como efeitos secundários.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deterioração da doença

Furoato de fluticasona/vilanterol não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo e os doentes devem ser reavaliados por um médico.

Os doentes não devem interromper a terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação.

Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato na pieira após a administração. Tal deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles com medicamentos simpaticomiméticos incluindo Revinty Ellipta. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes a receberem furoato de fluticasona/vilanterol em comparação com o placebo (ver secção 5.1). No entanto, furoato de fluticasona/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

Doentes com compromisso hepático

Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 microgramas e os doentes devem ser monitorizados para reações adversas relacionadas com corticosteroides sistémicos (ver secção 5.2).

Efeitos sistémicos dos corticosteroides

Os efeitos sistémicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas receitadas durante longos períodos. A ocorrência destes efeitos é muito menos provável do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças).

Furoato de fluticasona/vilanterol deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Hiperglicemia

Foram notificados casos de aumentos nos níveis de glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Pneumonia em doentes com asma

A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol ou placebo (ver secção 4.8). Não foram identificados fatores de risco.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol em doses terapêuticas são consideradas pouco frequentes devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a dose inalada.

Interação com bloqueadores beta

Os bloqueadores beta₂ adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂ adrenérgicos. O uso concomitante de bloqueadores beta₂ adrenérgicos seletivos e não-seletivos deve ser evitado a não ser que existam razões de força maior para a sua utilização.

Interação com inibidores do CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos rapidamente eliminados através do metabolismo de primeira passagem mediado pelo complexo enzimático hepático CYP3A4.

Devem tomar-se precauções quando se administra concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, ritonavir, medicamentos que contêm cobicistato) uma vez que existe potencial para exposição sistémica aumentada tanto ao furoato de fluticasona como ao vilanterol. A administração concomitante deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides. Um estudo de dose repetida de interação medicamentosa com o CYP3A4 foi realizado em indivíduos saudáveis com a associação furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramas) e o inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol (400 mg). A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-24)}$ e a C_{max} médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respetivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado nas 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-t)}$ e a C_{max} médias do vilanterol em 65% e 22%, respetivamente. O aumento na exposição do vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistémicos relacionados com os agonistas β_2 na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou no intervalo do QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos substratos da glicoproteína P (gp-P). Um estudo clínico farmacológico em indivíduos saudáveis com administração concomitante de vilanterol e o inibidor potente da gp-P e moderado do CYP3A4 verapamil não mostrou qualquer efeito significativo na farmacocinética do vilanterol. Estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da gp-P e furoato de fluticasona não foram realizados.

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isolados ou como parte de terapêutica de associação) pode potenciar as reações adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. Revinty Ellipta não deve ser utilizado em associação com outros agonistas adrenérgicos β_2 de ação prolongada ou medicamentos contendo agonistas adrenérgicos β_2 de ação prolongada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente relevantes (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

A administração de furoato de fluticasona/vilanterol em mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou dos metabolitos no leite humano. Contudo, são detetados outros corticosteroides e agonistas β_2 no leite humano (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade nos humanos. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de furoato de fluticasona ou vilanterol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de ensaios clínicos de grande dimensão de asma e DPOC foram utilizados para determinar a frequência de reações adversas associadas com furoato de fluticasona/vilanterol. No programa de desenvolvimento clínico de asma, um total de 7.034 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, um total de 6.237 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com furoato de fluticasona e vilanterol foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC.

Resumo em tabela das reações adversas

As reações adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e por frequência. A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação da frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classe de sistema de órgãos | Reação(ões) adversas | Frequência |
|--|--|---|
| Infeções e infestações | Pneumonia* Infeção do trato respiratório superior Bronquite Gripe Candidíase da boca e da garganta | Frequentes |
| Doenças do sistema imunitário | Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária | Raros |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia | Pouco frequentes |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Ansiedade | Raros |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia Tremor | Muito frequentes Raros |
| Afeções oculares | Visão turva (ver secção 4.4) | Pouco frequentes |
| Cardiopatias | Extra-sístoles Palpitações Taquicardia | Pouco frequentes Raros Raros |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Nasofaringite Broncospasmo paradoxal Dor orofaríngea Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia | Muito frequentes Raros Frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal | Frequentes |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia Dorsalgia Fraturas** Espasmos musculares | Frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia | Frequentes |

*, ** Ver abaixo ‘Descrição das reações adversas seleccionadas’

Descrição das reações adversas seleccionadas

*Pneumonia (ver secção 4.4)

Numa análise integrada de dois estudos de um ano replicados na DPOC moderada a grave (média de FEV₁ de 45% do previsto após a prova de broncodilatação, desvio padrão (DP) de 13%) com uma exacerbação no ano anterior (n = 3255), o número de acontecimentos de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 97,9 com FF/VI 184/22, 85,7 com FF/VI 92/22 e 42,3 no grupo de VI 22. Para a pneumonia grave o número correspondente de acontecimentos por 1000 doentes ano foi de 33,6, 35,5 e 7,6 respetivamente, enquanto para a pneumonia grave os acontecimentos correspondentes por 1000 doentes ano foram de 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 com FF/VI 99/22, 12,1 com VI 22. Finalmente, os casos expostos ajustados de pneumonia fatal foram de 8,8 para FF/VI 184/22 versus 1,5 para FF/VI 92/22 e 0 para VI 22.

Num estudo controlado com placebo (SUMMIT) em indivíduos com DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% do previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, a incidência de pneumonia com FF/VI, FF, VI e placebo foi: acontecimentos adversos (6%, 5%, 4%, 5%); acontecimentos adversos graves (3%, 4%, 3%, 3%); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); as taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) foram: acontecimentos adversos (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); acontecimentos adversos graves (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 18,4 para FF/VI 184/22 versus 9,6 para FF/VI e 8,0 no grupo do placebo.

**Fraturas

Em dois estudos de 12 meses replicados, num total de 3.255 doentes com DPOC a incidência de fraturas ósseas no geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com uma maior incidência em todos os grupos de Revinty Ellipta (2%) comparada com o grupo de 22 microgramas de vilanterol (<1%). Embora tenham existido mais fraturas nos grupos de Revinty Ellipta em comparação com o grupo de 22 microgramas de vilanterol, fraturas tipicamente associadas com o uso de corticosteroides (por ex., compressão da espinhal-medula/fraturas vertebrais toracolombares, fraturas da anca e do acetábulo) ocorreram em <1% nos braços de tratamento de Revinty Ellipta e vilanterol.

Para o estudo SUMMIT, a incidência de todos os acontecimentos de fratura com FF/VI, FF, VI e placebo foi de 2% em cada braço; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram inferiores a 1% em cada braço. As taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) para todos os acontecimentos de fratura foram 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 respetivamente; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de fraturas foi <1% e normalmente associada com traumatismo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com sobredosagem com outros agonistas beta₂ e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides para inalação (ver secção 4.4).

Tratamento

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

O bloqueio beta cardioseletivo deve ser considerado apenas para os efeitos de sobredosagem profundos de vilanterol que são clinicamente preocupantes e não respondem às medidas de suporte. Os medicamentos bloqueadores beta cardioseletivos devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de broncospasmo.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme o clinicamente indicado ou conforme o recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com corticosteroides ou outros fármacos, excluindo anticolinérgicos, código ATC: R03AK10.

Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo dos recetores beta₂ de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona é um corticosteroide trifluorinado sintético com uma potente ação anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona afeta os sintomas de asma e de DPOC não é conhecido. Os corticosteroides têm demonstrado ter uma ampla variedade de ações em múltiplos tipos de células (por ex. eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por ex., citoquinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

Trifenatato de vilanterol

O trifenateato de vilanterol é um agonista adrenérgico beta₂ seletivo, de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das substâncias ativas agonistas dos recetores adrenérgicos beta₂, incluindo o trifenateato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação de adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em monofosfato 3'5' de adenilato ciclase (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento do músculo liso brônquico e inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata de células, especialmente dos mastócitos.

As interações moleculares ocorrem entre os corticosteroides e os LABAs, pelo que os esteroides ativam o gene recetor dos beta₂, aumentando o número de recetores e a sensibilidade e os LABAs preparam o recetor glucocorticoide para a ativação dependente dos esteroides e aumentam a translocação para o núcleo celular. Estas interações sinérgicas refletem-se na atividade anti-inflamatória aumentada, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* num grupo de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia quer da asma quer da DPOC. Em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com DPOC, foi observado um efeito anti-inflamatório superior na presença da associação furoato de fluticasona/vilanterol comparado com o furoato de fluticasona em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas. O efeito anti-inflamatório aumentado do componente LABA foi semelhante ao obtido com outras associações ICS/LABA.

Eficácia e segurança clínicas

Asma

Três estudos de dupla ocultação, aleatorizados, de fase III (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam a utilizar um ICS (corticosteroide para inalação) com ou sem LABA durante pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os doentes tiveram pelo menos uma exacerbação que necessitou de tratamento com corticosteroides orais no ano anterior à visita 1. O HZA106827 teve 12 semanas de duração e avaliou a eficácia de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=201] e 92 microgramas de FF [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez por dia. O HZA106829 teve 24 semanas de duração e avaliou a eficácia de 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=197] e 184 microgramas de FF [n=194] ambos administrados uma vez por dia comparados com 500 microgramas de FP duas vezes por dia [n=195].

Nos HZA106827/HZA106829 os objetivos de eficácia coprimários foram a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento em todos os indivíduos e ponderou o FEV₁ serial médio durante 0-24 horas após a dose calculado num subgrupo de indivíduos no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. Os resultados dos objetivos de eficácia primários e secundários chave nestes estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de objetivos de eficácia primários e secundário chave no HZA106827 e HZA106829

| Estudo nº | HZA106829 | | HZA106827 | |
|---|--|---|---|--|
| Dose de Tratamento de FF/VI* (microgramas) | FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FF 184 Uma vez por Dia | FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FP 500 Duas vezes por Dia | FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs FP 92 Uma vez por Dia | FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs placebo Uma vez por Dia |
| Alteração desde a Linha de base no FEV₁ Vale Última Observação Realizada (LOCF) | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 193 ml p<0,001 (108, 277) | 210 ml p<0,001 (127, 294) | 36 ml p=0,405 (-48, 120) | 172 ml p<0,001 (87, 258) |
| FEV₁ Serial Médio Ponderado durante 0-24 horas após a dose | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 136 ml p=0,048 (1, 270) | 206 ml p=0,003 (73, 339) | 116 ml p=0,06 (-5, 236) | 302 ml p<0,001 (178, 426) |
| Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas livres de resgate | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 11,7% p<0,001 (4,9, 18,4) | 6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1) | 10,6% p<0,001 (4,3, 16,8) | 19,3% p<0,001 (13,0, 25,6) |
| Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas sem Sintomas | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 8,4% p=0,010 (2,0, 14,8) | 4,9% p=0,137 (-1,6, 11,3) | 12,1% p<0,001 (6,2, 18,1) | 18,0% p<0,001 (12,0, 23,9) |
| Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 33,5 l/min p<0,001 (22,3, 41,7) | 32,9 l/min p<0,001 (24,8, 41,1) | 14,6 l/min p<0,001 (7,9, 21,3) | 33,3 l/min p<0,001 (26,5, 40,0) |
| Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo à Tarde | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 30,7 l/min p<0,001 (22,5, 38,9) | 26,2 l/min p<0,001 (18,0, 34,3) | 12,3 l/min p<0,001 (5,8, 18,8) | 28,2 l/min p<0,001 (21,7, 34,8) |

**FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol*

O HZA106837 teve uma duração de tratamento variável (desde um mínimo de 24 semanas até um máximo de 76 semanas com a maioria dos doentes a ser tratado durante pelo menos 52 semanas). No HZA106837 os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=1009] ou 92 microgramas de FF [n=1010] ambos administrados uma vez por dia. No HZA106837 o objetivo de eficácia primário foi o tempo até à primeira exacerbação de asma grave. Uma exacerbação de asma grave foi definida como deterioração da asma necessitando do uso de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou a hospitalização do doente ou visita às urgências hospitalares devido à asma que necessitou de corticosteroides sistémicos. A alteração média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale foi também avaliada como um objetivo de eficácia secundário.

No HZA106837 o risco de experimentar uma exacerbação de asma grave em doentes a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi reduzido em 20% quando comparado com a administração de 92 microgramas de FF isolado (taxa de risco 0,795, p=0,036, IC 95% 0,642, 0,985). A taxa de exacerbações de asma grave por doente por ano foi de 0,19 no grupo de 92 microgramas de FF (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol (aproximadamente 1 em cada 7 anos). O rácio da taxa de exacerbação com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol versus 92 microgramas de FF foi de 0,755 (IC 95%, 0,603, 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbações de asma grave para os indivíduos tratados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparados com 92 microgramas de FF (p=0,014). O efeito broncodilatador durante 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido ao longo do período de tratamento de um ano sem evidências de perda de eficácia (sem taquifilaxia). 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou consistentemente melhorias de 83 ml para 95 ml no FEV₁ vale nas semanas 12, 36 e 52 e o Objetivo de eficácia comparado com 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 52, 126 ml no Objetivo de Eficácia). Quarenta e quatro por cento dos doentes no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo de 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 1,23, 1,82).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZA113091) de 24 semanas em doentes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol administrados uma vez por dia à noite como 50/250 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 377 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de -37 ml entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,162). Para o FEV₁ vale os indivíduos no grupo de furoato de fluticasona/vilanterol atingiram uma alteração na LS média desde a linha de base de 281 ml e indivíduos no grupo de salmeterol/FP uma alteração de 300 ml; (a diferença na média ajustada de -19 ml (IC 95%: -0,073, 0,034) não foi estatisticamente significativa (p=0,485).

Foi realizado um estudo de 24 semanas (201378) de grupo paralelo, aleatorizado, duplamente cego para demonstrar a não inferioridade (utilizando a margem de -100 ml para o FEV₁ vale) de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 uma vez por dia a salmeterol/FP 50/250 duas vezes por dia em adultos e adolescentes para os quais a asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento sem ocultação com salmeterol/FP 50/250 duas vezes por dia (N=1504). Os indivíduos aleatorizados para FF/VI uma vez por dia mantiveram a função pulmonar comparativamente com os que foram aleatorizados para salmeterol/FP duas vezes por dia [diferença no FEV₁ vale de +19 mL (IC 95%: -11, 49)].

Não foram realizados estudos comparativos versus salmeterol/FP ou versus outras associações de ICS/LABA para comparar de forma apropriada os efeitos nas exacerbações de asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (FFA112059) avaliou a segurança e a eficácia de 92 microgramas de FF uma vez por dia [n= 114] e 250 microgramas de FP duas vezes por dia [n=114] versus placebo [n=115] em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos tiveram de estar com uma posologia estável de um ICS durante pelo menos 4 semanas antes da visita 1 (visita de triagem) e o uso de LABAs não foi permitido no espaço de 4 semanas anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o período de tratamento de 24 semanas foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. No ponto de tempo das 24 semanas FF 92 e FP aumentaram o FEV₁ vale em 146 ml (IC 95% 36, 257 ml, p=0,009) e 145 ml (IC 95% 33, 257 ml, p=0,011) respetivamente comparado com o placebo. Tanto o FF como o FP aumentaram a percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate em 14,8% (IC 95% 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95% 10,0, 25,7, p<0,001) respetivamente versus placebo.

Estudo de desafio alérgico

O efeito broncoprotetivo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol na resposta asmática inicial e tardia aos alérgenos de inalação foi avaliado num estudo de dose repetida, controlado com placebo, cruzado (quatro vias) (HZA113126) em doentes com asma moderada. Os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92 microgramas de FF, 22 microgramas de vilanterol ou placebo uma vez por dia durante 21 dias, seguido do desafio com o alérgeno uma hora depois da dose final. Os alérgenos foram ácaros do pó da casa, pelos de gato, ou pólen de bétula; a seleção baseou-se nos testes de triagem individuais. As medições FEV₁ seriais foram comparadas com valores pré desafio com o alérgeno retirados após a inalação do salino (na linha de base). No geral, os maiores efeitos na resposta asmática inicial foram verificados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparado com 92 microgramas de FF ou 22 microgramas de vilanterol em monoterapia. Tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e 92 microgramas de FF aboliram virtualmente a resposta asmática tardia comparados com o vilanterol isolado. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol disponibilizou proteção significativamente superior contra hiperreatividade brônquica induzida pelo alérgeno comparado com monoterapias com FF e vilanterol como avaliado no Dia 22 pelo desafio com metacolina.

Doença pulmonar obstrutiva crónica

O programa de desenvolvimento clínico da DPOC incluiu um estudo de 12 semanas (HZC113107), dois de 6 meses (HZC112206, HZC112207) e dois de um ano (HZC102970, HZC102871), e um >1 ano (SUMMIT). Estes foram estudos controlados e aleatorizados em doentes com um diagnóstico clínico de DPOC. Estes estudos incluíram medições da função pulmonar, dispneia e exacerbações moderadas e graves.

Estudos de seis meses

O HZC112206 e o HZC112207 foram estudos de grupo paralelo, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, de 24 semanas, que compararam o efeito da associação com vilanterol e FF isolado e placebo. O HZC112206 avaliou a eficácia de 46/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=206] e 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=206] comparados com 92 microgramas de FF [n=206], 22 microgramas de vilanterol [n=205] e placebo [n = 207], todos administrados uma vez por dia. O HZC112207 avaliou a eficácia de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=204] e 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=205] comparado com 92 microgramas de FF [n=204], 184 microgramas de FF [n=203], e 22 microgramas de vilanterol [n=203] e placebo [n = 205], todos administrados uma vez por dia.

Foi requerido que todos os doentes tivessem antecedentes de tabagismo de pelo menos 10 maços por ano; um rácio de FEV₁/FVC pós-salbutamol igual ou inferior a 0,70; um FEV₁ pós-salbutamol igual ou inferior a 70% previsto e uma pontuação de dispneia no *Modified Medical Research Council* (mMRC) de ≥ 2 (escala 0-4) na triagem. Na triagem, o FEV₁ médio pré-broncodilatador foi de 42,6% e 43,6% previsto, e uma

reversibilidade média de 15,9% e 12,0% no HZC112206 e HZC112207, respetivamente. Os objetivos de eficácia coprimários foram FEV₁ médio ponderado desde zero até 4 horas após a dose no Dia 168 e alteração desde a linha de base no FEV₁ vale pré-dose no Dia 169.

Numa análise integrada de ambos os estudos, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou melhorias clinicamente significativas na função pulmonar. No Dia 169, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e vilanterol aumentou a média ajustada do FEV₁ vale em 129 ml (IC 95%: 91, 167 ml, p<0,001) e 83 ml (IC 95%: 46, 121 ml, p<0,001) respetivamente comparados com o placebo. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol aumentou o FEV₁ vale em 46 ml comparado com o vilanterol (IC 95%: 8, 83 ml, p= 0,017). No Dia 168, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e vilanterol aumentou a média ajustada ponderada do FEV₁ vale durante 0-4 horas em 193 ml (IC 95%: 156, 230 ml, p<0,001) e 145 ml (IC 95%: 108, 181 ml, p<0,001) respetivamente comparado com o placebo. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol aumentou a média ajustada ponderada do FEV₁ vale durante 0 – 4 horas em 148 ml comparado com o FF sozinho (IC 95%: 112, 184 ml, p< 0,001).

Estudos de 12 meses

Os estudos HZC102970 e HZC102871 foram estudos de grupo paralelo, de dupla ocultação, aleatorizados, de 52 semanas, comparando o efeito de 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 46/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol com 22 microgramas de vilanterol, todos administrados uma vez por dia, na taxa anual de exacerbações moderadas/graves em indivíduos com DPOC com antecedentes de tabagismo de pelo menos 10 maços por ano e um rácio de FEV₁/FVC pós-salbutamol inferior ou igual a 0,70 e um FEV₁ previsto pós-salbutamol inferior ou igual a 70% e uma história documentada de ≥ 1 exacerbação de DPOC que necessitou de antibióticos e/ou corticosteroides orais ou hospitalização nos 12 meses anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações moderadas e graves. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como sintomas de agravamento que necessitaram de tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização do doente. Ambos os estudos tiveram um período de iniciação de 4 semanas durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/FP 50/250, sem ocultação, duas vezes por dia para normalizar a farmacoterapia na DPOC e estabilizar esta doença antes da aleatorização para o medicamento em estudo, em ocultação, durante 52 semanas. Antes do período inicial, os indivíduos descontinuaram o uso de medicações anteriores para a DPOC exceto os broncodilatores de curta duração. O uso concomitante de broncodilatadores de ação prolongada para inalação (agonistas beta₂ e anticolinérgicos), produtos com associações de ipratrópio/salbutamol, agonistas beta₂ orais e preparações com teofilina não foi autorizado durante o período de tratamento. Os corticosteroides orais e os antibióticos foram permitidos para o tratamento agudo de exacerbações de DPOC com orientações específicas para a sua utilização. Os indivíduos utilizaram salbutamol conforme o necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos mostraram que o tratamento com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol uma vez por dia resultou numa taxa anual mais baixa de exacerbações de DPOC moderadas/graves comparado com vilanterol (Tabela 2).

Tabela 2: Análise das Taxas de Exacerbação após 12 meses de tratamento

| Objetivo primário | HZC102970 | | HZC102871 | | HZC102970 e 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) |
| Exacerbações moderadas e graves | | | | | | |
| Taxa anual média ajustada | 1,14 | 0,90 | 1,05 | 0,70 | 1,11 | 0,81 |
| Rácio vs VI IC 95% valor de p % redução (IC 95%) | | 0,79 (0,64,0,97) 0,024 21 (3, 36) | | 0,66 (0,54, 0,81) <0,001 34 (19,46) | | 0,73 (0,63, 0,84) <0,001 27 (16, 37) |
| Diferença absoluta no número por ano vs VI (IC 95%) | | 0,24 (0,03, 0,41) | | 0,36 (0,20, 0,48) | | 0,30 (0,18, 0,41) |
| Tempo até à primeira exacerbação: Taxa de risco (IC 95%) % redução do risco valor p | | 0,80 (0,66, 0,99) 20 0,036 | | 0,72 (0,59, 0,89) 28 0,002 | | 0,76 (0,66, 0,88) 24 p<0,001 |

Numa análise integrada de HZC102970 e HZC102871 na semana 52, foi verificada uma melhoria quando comparado 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol versus 22 microgramas de vilanterol na média ajustada do FEV₁ vale (42 ml IC 95%: 19, 64 ml, p<0,001). O efeito broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido desde a primeira dose ao longo do período de tratamento de um ano sem evidência de perda de eficácia (sem taquifilaxia).

No geral, os dois estudos combinaram 2009 (62%) doentes que tinham antecedentes cardiovasculares/fatores de risco na triagem. A incidência de antecedentes cardiovasculares/fatores de risco foi semelhante ao longo dos grupos de tratamento com doentes a sofrerem mais frequentemente de hipertensão (46%), seguida de hipercolesterolemia (29%) e diabetes mellitus (12%). Foram observados efeitos semelhantes na redução de exacerbações moderadas e graves neste subgrupo quando comparado com a população em geral. Em doentes com antecedentes cardiovasculares/fatores de risco, a administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol resultou numa taxa anual significativamente mais baixa de exacerbações de DPOC moderadas/graves comparado com vilanterol (taxas anuais médias ajustadas de 0,83 e 1,18 respetivamente, redução de 30% (IC 95% 16, 42%, p<0,001)). Foram também verificadas melhorias neste subgrupo na semana 52 quando comparado com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol vs. 22 microgramas de vilanterol na média ajustada do FEV₁ vale (44 ml IC 95%: 15, 73 ml, (p=0,003)).

Estudos >1 ano duração

SUMMIT foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação para avaliar o efeito do furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas na sobrevivência comparado com o placebo em 16.485 indivíduos. O objetivo primário foi a mortalidade por todas as causas e um objetivo secundário foi um conjunto de

acontecimentos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular durante o tratamento, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, ou ataque isquêmico transitório).

Anteriormente à aleatorização, foi necessário que os indivíduos descontinuassem medicamentos anteriores para a DPOC utilizados na linha de base, o que incluiu broncodilatadores de ação prolongada em associação com corticosteroides inalados (28%), broncodilatadores de ação prolongada em monoterapia (11%) e corticosteroides em monoterapia (4%). Os indivíduos foram posteriormente aleatorizados para receberem furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas, furoato de fluticasona 92 microgramas, vilanterol 22 microgramas, ou placebo, e tratados durante uma média de 1,7 anos (DP = 0,9 anos).

Os indivíduos tinham DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% do previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular. Nos 12 meses anteriores ao estudo, 61% dos indivíduos não notificaram exacerbações da DPOC e 39% dos indivíduos notificaram ≥ 1 exacerbação da DPOC moderada/grave.

A mortalidade por todas as causas foi: furoato de fluticasona/vilanterol, 6,0%; placebo, 6,7%; furoato de fluticasona, 6,1%; vilanterol, 6,4%. A exposição ajustada para a mortalidade por todas as causas por 100 doentes/ano (%/ano) foi: furoato de fluticasona/vilanterol, 3,1 %/ano; placebo, 3,5 %/ano; furoato de fluticasona, 3,2 %/ano; e vilanterol, 3,4 %/ano. O risco de mortalidade com furoato de fluticasona/vilanterol não foi significativamente diferente comparado com o placebo (HR 0,88; 95% IC: 0,74 a 1,04; p=0,137), furoato de fluticasona (HR 0,96; 95% IC: 0,81 a 1,15; p=0,681) ou vilanterol (HR 0,91; 95% IC: 0,77 a 1,09; p=0,299).

O risco de acontecimentos cardiovasculares do conjunto com furoato de fluticasona/vilanterol não foi significativamente diferente comparado com o placebo (HR 0,93; 95% IC: 0,75 a 1,14), furoato de fluticasona (HR 1,03; 95% IC: 0,83 a 1,28) ou vilanterol (HR 0,94; 95% IC: 0,76 a 1,16).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZC113107) de 12 semanas em doentes com DPOC, tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol administrados uma vez por dia de manhã como 50/500 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 130 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 108 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de 22 ml (IC 95%: -18, 63 ml) entre os grupos não foram estatisticamente significativas (p=0,282). A diferença média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale no Dia 85 foi de 111 ml no grupo do furoato de fluticasona/vilanterol e 88 ml no grupo do salmeterol/FP; a diferença de 23 ml (IC 95%: -20, 66) entre os grupos de tratamento não foi clinicamente significativa ou estatisticamente significativa (p=0,294). Não foram realizados estudos comparativos versus salmeterol/FP ou versus outros broncodilatadores estabelecidos para comparar adequadamente os efeitos nas exacerbações da DPOC.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Revinty Ellipta em todos os subgrupos da população pediátrica com DPOC (secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Revinty Ellipta em um ou mais subgrupos da população pediátrica com asma (secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona e vilanterol quando administrado por inalação como furoato de fluticasona/vilanterol teve uma média de 15,2% e 27,3%, respetivamente. A biodisponibilidade oral do furoato de fluticasona e do vilanterol foi baixa, com uma média de 1,26% e <2%, respetivamente. Dada esta biodisponibilidade oral baixa, a exposição sistémica do furoato de fluticasona e do vilanterol após a administração por inalação é primariamente devida à absorção da porção inalada da dose entregue nos pulmões.

Distribuição

Após uma dose intravenosa, tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol são extensivamente distribuídos com volumes de distribuição médios em estado estacionário de 661 l e 165 l, respetivamente.

Tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol têm uma baixa associação com os glóbulos vermelhos. *In vitro* a ligação do furoato de fluticasona e do vilanterol às proteínas plasmáticas no plasma humano foi elevada, em média >99,6% e 93,9%, respetivamente. Não existiu diminuição na extensão da ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* em indivíduos com compromisso renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o vilanterol são substratos da glicoproteína P (gp-P), contudo, considera-se que a administração concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol com inibidores da gp-P tem pouca probabilidade de alterar a exposição sistémica de furoato de fluticasona ou vilanterol uma vez que são ambas moléculas bem absorvidas.

Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, as principais vias de metabolismo do furoato de fluticasona e do vilanterol nos humanos são mediadas principalmente pelo CYP3A4.

O furoato de fluticasona é principalmente metabolizado através de hidrólise do grupo carboxionato S-fluorometilo em metabolitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. O vilanterol é principalmente metabolizado por O-desalquilação numa variedade de metabolitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação

Após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos humanos principalmente via metabolização, com os metabolitos a serem excretados quase exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa eliminada a ser recuperada na urina.

Após a administração oral, o vilanterol foi eliminado principalmente pelo metabolismo seguido pela excreção de metabolitos na urina e nas fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respetivamente num estudo radiomarcado, em humanos, conduzido por via oral. A semivida de eliminação plasmática aparente do vilanterol após a administração de uma dose única por inalação de furoato de fluticasona/vilanterol foi, em média, de 2,5 horas. A semivida efetiva para a acumulação de vilanterol, como determinado pela administração por inalação de doses repetidas de 25 microgramas de vilanterol, é de 16,0 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

População pediátrica

Em adolescentes (12 anos de idade ou mais), não existem modificações da dose recomendada.

A farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes com menos de 12 anos de idade não foi estudada. A segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em crianças com menos de 12 anos ainda não foi estabelecida.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos)

Os efeitos da idade na farmacocinética do furoato de fluticasona e vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não existiram evidências de que a idade (12-84) afete a farmacocinética de furoato de fluticasona e vilanterol em indivíduos com asma.

Não existe evidência de que a idade afete a farmacocinética do furoato de fluticasona em indivíduos com DPOC enquanto existiu um aumento (37%) na AUC₍₀₋₂₄₎ do vilanterol no intervalo de idades observado de 41 a 81 anos. Para um indivíduo idoso (com 84 anos) com baixo peso corporal (35 kg) prevê-se que a AUC₍₀₋₂₄₎ do vilanterol seja 35% superior do que na população estimada (indivíduo com DPOC com 60 anos de idade e peso corporal de 70 kg), enquanto a C_{max} permaneceu inalterada. Não se prevê que estas diferenças tenham relevância clínica.

Em indivíduos com asma e indivíduos com DPOC não existem modificações da dose recomendada.

Compromisso renal

Um estudo farmacológico clínico de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou que o compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não resultou numa exposição significativamente superior ao furoato de fluticasona ou ao vilanterol ou em efeitos sistêmicos aos corticosteroides ou aos agonistas beta₂ mais marcados quando comparados com indivíduos saudáveis.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Compromisso hepático

Após administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, existiu um aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona (até três vezes mais do que a medida pela AUC₍₀₋₂₄₎) em indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh A, B ou C) quando comparado com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B; 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico quando comparado com indivíduos saudáveis. A exposição sistêmica do furoato de fluticasona normalizado para a dose foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave (Child-Pugh B ou C).

Após a administração da dose repetida de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, não existiu nenhum aumento significativo na exposição sistêmica ao vilanterol (C_{max} e AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

Não existiram efeitos clinicamente relevantes da associação de furoato de fluticasona/vilanterol nos efeitos sistêmicos adrenérgicos beta (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (vilanterol, 22 microgramas) ou com compromisso hepático grave (vilanterol, 12,5 microgramas) comparado com indivíduos saudáveis.

Outras populações especiais

Em indivíduos com asma, as estimativas da AUC₍₀₋₂₄₎ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (12-13% dos indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores quando comparados com outros grupos raciais. Contudo, não existe evidência de que a elevada exposição sistêmica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Em média, prevê-se que a C_{max} do vilanterol seja 220 a 287% superior e a AUC₍₀₋₂₄₎ comparável para os indivíduos com uma herança Asiática comparados com os indivíduos de outros grupos raciais. Contudo, não existem evidências de que esta C_{max} superior do vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Em indivíduos com DPOC, as estimativas da AUC₍₀₋₂₄₎ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (13-14% dos indivíduos) foram em média de 23% a 30% superiores quando comparados com indivíduos Caucásios. Contudo, não existem evidências de que a elevada

exposição sistêmica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Não existiu efeito da raça nas estimativas do parâmetro farmacocinético do vilanterol nos indivíduos com DPOC.

Género, peso e IMC

Não existe evidência de que o género, peso ou IMC (índice de massa corporal) influencie a farmacocinética do furoato de fluticasona com base numa análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1213 indivíduos com asma (712 do sexo feminino) e 1225 indivíduos com DPOC (392 do sexo feminino).

Não existe evidência de que o género, peso ou IMC influencie a farmacocinética do vilanterol com base numa análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 do sexo feminino) e 1091 indivíduos com DPOC (340 do sexo feminino).

Não é necessário nenhum ajuste posológico com base no género, peso ou IMC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos verificados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não-clínicos foram aqueles tipicamente associados com os glucocorticoides ou com os agonistas beta₂. A administração de furoato de fluticasona associado com vilanterol não resultou em nenhuma toxicidade nova significativa.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em ratos ou murganhos com exposições semelhantes à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

Em estudos de toxicidade genéticos, o vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifetilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifenetato) não representa um perigo genotóxico para os humanos.

Consistente com descobertas para outros agonistas beta₂, nos estudos de inalação ao longo da vida o trifenetato de vilanterol causou efeitos proliferativos no rato fêmea e no trato reprodutivo do murganho e na hipófise do rato. Não existiu nenhum aumento na incidência do tumor em ratos e murganhos com exposições 2 ou 30 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Toxicidade reprodutiva

Furoato de fluticasona

Os efeitos verificados na administração por inalação do furoato de fluticasona em associação com o vilanterol em ratos, foram semelhantes aos verificados com o furoato de fluticasona isolado. O furoato de fluticasona não foi teratogénico nos ratos e nos coelhos, mas atrasou o desenvolvimento nos ratos e causou aborto nos coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não existiram efeitos no desenvolvimento em ratos em exposições aproximadamente 3 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

O trifenatato de vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o trifenatato de vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta₂ (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros). Quando administrado por via subcutânea, não existiram efeitos com exposições 84 vezes superiores à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Nem o furoato de fluticasona nem o trifenatato de vilanterol tiveram quaisquer efeitos adversos na fertilidade e no desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Prazo de validade em uso após abertura da bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de ser utilizado.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

Escrever no rótulo, no espaço disponibilizado, a data em que o inalador deve ser eliminado. A data deve ser adicionada assim que o inalador tenha sido removido da bandeja.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador consiste num corpo cinzento claro, uma tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses, embalado numa bandeja de folha laminada contendo uma saqueta de gel de sílica dessecante. A bandeja está selada com uma cobertura de folha destacável.

O inalador é um dispositivo com vários componentes composto por polipropileno, polietileno de alta densidade, polioximetileno, politereftalato de etileno, acrilonitrilobutadieno-estireno, policarbonato e aço inoxidável.

O inalador contém duas fitas de folha de alumínio laminada de 14 ou 30 doses.

Tamanho das embalagens: Inaladores de 14 ou 30 doses. Embalagens múltiplas de Inaladores de 3 x 30 doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/929/001
EU/1/14/929/002
EU/1/14/929/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de maio de 2013
Data da última renovação: 26 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revinty Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 microgramas de furoato de fluticasona e 25 microgramas de vilanterol (como trifenatato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose
(Pó para inalação).

Pó branco num inalador cinzento claro com a tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Revinty Ellipta está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta₂ de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada:

- doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de curta duração de ação 'conforme o necessário'.
- doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroide para inalação e agonista beta₂ de longa duração de ação.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma

Aos doentes com asma deve ser administrada a dosagem de Revinty Ellipta contendo a dosagem apropriada de furoato de fluticasona (FF) para a gravidade da sua doença. Os médicos prescritores devem ter em atenção que, em doentes com asma, 100 microgramas de furoato de fluticasona (FF) uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 250 microgramas de propionato de fluticasona (FP) duas vezes por dia, enquanto 200 microgramas de FF uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 500 microgramas de FP duas vezes por dia.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de Revinty Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com Revinty Ellipta 92/22 microgramas, a dose pode ser aumentada para 184/22 microgramas, o que pode providenciar uma melhoria adicional no controlo da asma.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados por um profissional de saúde para que a dosagem de furoato de fluticasona/vilanterol que estão a receber continue ótima e seja apenas alterada através de aconselhamento médico. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas.

Revinty Ellipta 184/22 microgramas deve ser considerado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada.

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação de Revinty Ellipta.

Contudo, deve informar-se o doente que é necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e que o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática.

Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista beta₂ de curta duração, por inalação, para o alívio imediato.

A dose máxima recomendada é Revinty Ellipta 184/22 microgramas uma vez por dia.

Crianças com menos de 12 anos

A segurança e a eficácia de Revinty Ellipta em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma.

Não existem dados disponíveis.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos)

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Estudos em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave revelaram um aumento na exposição sistémica ao furoato de fluticasona (tanto na C_{max} como na AUC) (ver secção 5.2).

Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides.

Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 microgramas (ver secção 4.4).

Modo de administração

Revinty Ellipta destina-se apenas a administração por via inalatória.

Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a posologia à noite ou de manhã deve ser deixada à consideração do médico.

Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

Se conservado no frigorífico, deve permitir-se que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de o utilizar.

Quando se utiliza o inalador pela primeira vez, não há necessidade de verificar se este está a funcionar corretamente e de o preparar para a utilização de qualquer forma especial. Devem ser seguidas as instruções passo a passo.

O inalador Ellipta está embalado numa bandeja contendo uma saqueta de dessecante para reduzir a humidade. A saqueta dessecante deve ser eliminada e não deve ser aberta, ingerida nem inalada.

O doente deve ser alertado para não abrir a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose.

Quando o inalador é retirado da sua bandeja, este estará na posição ‘fechado’. A data “Eliminar em” deve ser escrita no rótulo do inalador no espaço disponibilizado. A data “Eliminar em” é de 6 semanas a partir da data de abertura da bandeja. Após esta data o inalador não deve ser mais utilizado. A bandeja pode ser eliminada após a primeira abertura.

Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir.

As instruções passo a passo apresentadas abaixo para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

Instruções de utilização

1. Ler antes de iniciar

Se a tampa do inalador for aberta e fechada sem inalar o medicamento, perder-se-á uma dose. A dose perdida irá manter-se segura no interior do inalador, mas deixará de estar disponível para ser inalada. Não é possível tomar acidentalmente medicamento extra ou uma dose a dobrar numa inalação.

Contador de doses

Mostra quantas doses de medicamento ainda estão disponíveis no inalador.

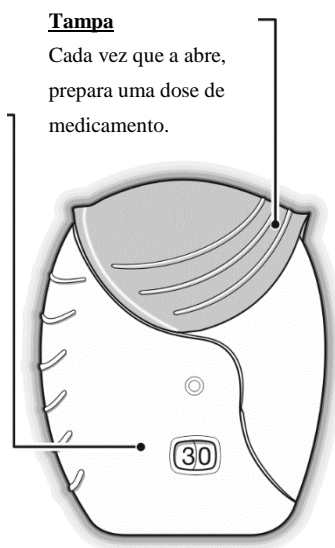
Antes do inalador ser utilizado, mostra exatamente 30 doses.

Diminui a contagem em 1 cada vez que abre a tampa.

Quando estão disponíveis menos de 10 doses, metade do contador de doses estará vermelho.

Após ter utilizado a última dose, **metade do contador de doses estará vermelho e o número 0 aparece no mostrador.** O seu inalador está agora vazio.

Se abrir a tampa após isto, o contador de doses irá alterar de metade vermelho para totalmente vermelho.



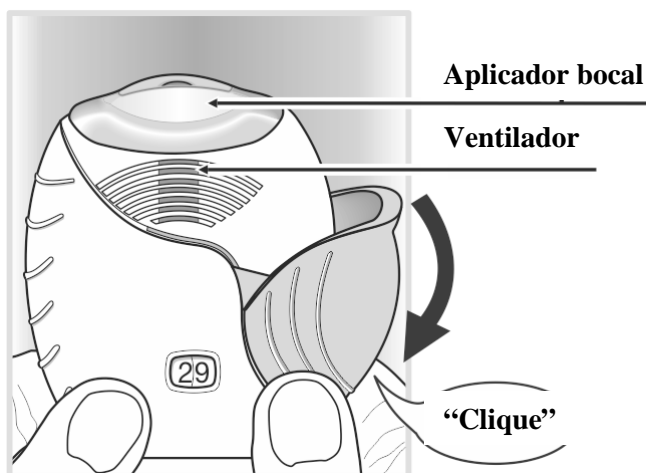
2. Como preparar a dose

Abrir a tampa quando estiver pronto para inalar a dose. **Não agitar o inalador.**

Deslizar a tampa para baixo até ouvir um **‘clique’**.

O medicamento está agora pronto para ser inalado. O contador de doses conta menos 1 para confirmar.

Se o contador de doses não contar menos 1 quando ouvir o **‘clique’**, o inalador não irá fornecer o medicamento. Leve-o de volta ao farmacêutico para aconselhamento.



3. Como inalar o medicamento

Segurar o inalador longe da sua boca e expirar tanto quando se sinta confortável.

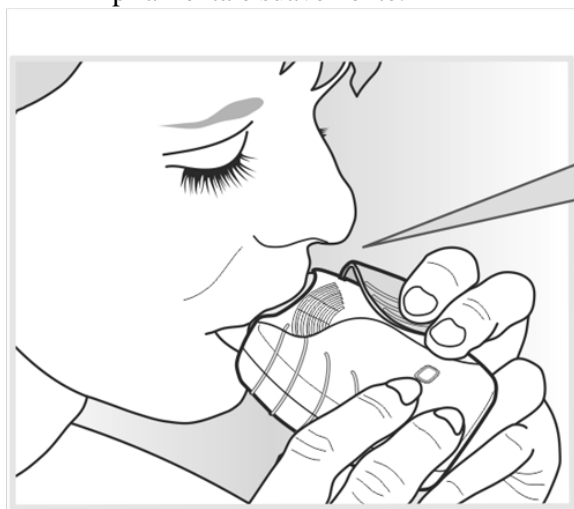
Não expirar para dentro do inalador.

Colocar o aplicador bucal entre os seus lábios e fechar os seus lábios firmemente à volta dele.

Não bloquear os ventiladores com os seus dedos.

Respirar fundo uma vez, de forma estável e prolongada. Suster a respiração durante o tempo que for possível (pelo menos 3 – 4 segundos).

- Remover o inalador da sua boca.
- Expirar lenta e suavemente.



Os seus lábios ajustam-se à forma contornada do aplicador bucal para inalação.

Não bloquear o ventilador com os seus dedos.

Pode não ser possível provar ou sentir o medicamento, mesmo que esteja a utilizar o inalador corretamente.

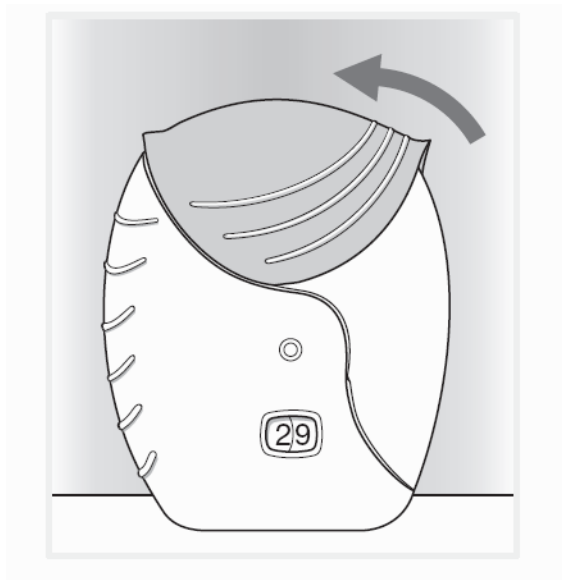
Se quiser limpar o aplicador bucal, utilize um **lenço de papel seco** antes de fechar a tampa.

4. Fechar o inalador e enxaguar a sua boca

Deslizar a tampa para cima até onde ela for para cobrir o aplicador bucal.

Enxaguar a sua boca com água depois de ter utilizado o inalador, não engolir.

Tal fará com que seja menos provável o desenvolvimento de feridas da boca ou da garganta como efeitos secundários.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deterioração da doença

Furoato de fluticasona/ vilanterol não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo e os doentes devem ser reavaliados por um médico.

Os doentes não devem interromper a terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol na asma, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação.

Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato na pieira após a administração. Tal deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles com medicamentos simpaticomiméticos incluindo Revinty Ellipta. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes a receberem furoato de fluticasona/vilanterol em comparação com o placebo (ver secção 5.1). No entanto, furoato de fluticasona/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tirotoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

Doentes com compromisso hepático

Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 microgramas e os doentes devem ser monitorizados para reações adversas relacionadas com corticosteroides sistémicos (ver secção 5.2).

Efeitos sistémicos dos corticosteroides

Os efeitos sistémicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas receitadas durante longos períodos. A ocorrência destes efeitos é muito menos provável do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças).

Furoato de fluticasona/vilanterol deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Hiperglicemia

Foram notificados casos de aumentos nos níveis de glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Pneumonia em doentes com asma

A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol ou placebo (ver secção 4.8). Não foram identificados fatores de risco.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol em doses terapêuticas são consideradas pouco frequentes devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a dose inalada.

Interação com bloqueadores beta

Os bloqueadores beta₂ adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂ adrenérgicos. O uso concomitante de bloqueadores beta₂ adrenérgicos seletivos e não-seletivos deve ser evitado a não ser que existam razões de força maior para a sua utilização.

Interação com inibidores do CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos rapidamente eliminados através do metabolismo de primeira passagem mediado pelo complexo enzimático hepático CYP3A4.

Devem tomar-se precauções quando se administra concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, ritonavir, medicamentos que contêm cobicistato) uma vez que existe potencial para exposição sistémica aumentada tanto ao furoato de fluticasona como ao vilanterol. A administração concomitante deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides. Um estudo de dose repetida de interação medicamentosa com o CYP3A4 foi realizado em indivíduos saudáveis com a associação furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramas) e o inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol (400 mg). A administração concomitante aumentou a AUC₍₀₋₂₄₎ e a C_{max} médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respetivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado nas 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a AUC_(0-t) e a C_{max} médias do vilanterol em 65% e 22%, respetivamente. O aumento na exposição do vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistémicos relacionados com os agonistas beta₂ na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou no intervalo do QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos substratos da glicoproteína P (gp-P). Um estudo clínico farmacológico em indivíduos saudáveis com administração concomitante de vilanterol e o inibidor potente da gp-P e moderado do CYP3A4 verapamil não mostrou qualquer efeito significativo na farmacocinética do vilanterol. Estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da gp-P e furoato de fluticasona não foram realizados.

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isolados ou como parte de terapêutica de associação) pode potenciar as reações adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. Revinty

Ellipta não deve ser utilizado em associação com outros agonistas adrenérgicos beta₂ de ação prolongada ou medicamentos contendo agonistas adrenérgicos beta₂ de ação prolongada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente relevantes (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

A administração de furoato de fluticasona/vilanterol em mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou metabolitos no leite humano. Contudo, são detetados outros corticosteroides e agonistas beta₂ no leite humano (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade nos humanos. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de furoato de fluticasona ou vilanterol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de ensaios clínicos de grande dimensão de asma e DPOC foram utilizados para determinar a frequência de reações adversas associadas com furoato de fluticasona/vilanterol. No programa de desenvolvimento clínico de asma, um total de 7.034 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, um total de 6.237 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com furoato de fluticasona e vilanterol foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC.

Resumo em tabela das reações adversas

As reações adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e por frequência. A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação da frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classe de sistema de órgãos | Reação(ões) adversas | Frequência |
|--|--|---|
| Infeções e infestações | Pneumonia* Infeção do trato respiratório superior Bronquite Gripe Candidíase da boca e da garganta | Frequentes |
| Doenças do sistema imunitário | Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária | Raros |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia | Pouco frequentes |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Ansiedade | Raros |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia Tremor | Muito frequentes Raros |
| Afeções oculares | Visão turva (ver secção 4.4) | Pouco frequentes |
| Cardiopatias | Extra-sístoles Palpitações Taquicardia | Pouco frequentes Raros Raros |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Nasofaringite Broncospasmo paradoxal Dor orofaríngea Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia | Muito frequentes Raros Frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal | Frequentes |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia Dorsalgia Fraturas** Espasmos musculares | Frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia | Frequentes |

*, ** Ver abaixo ‘Descrição das reações adversas selecionadas’

Descrição das reações adversas selecionadas

*Pneumonia (ver secção 4.4)

Numa análise integrada de dois estudos de um ano replicados na DPOC moderada a grave (média de FEV₁ de 45% do previsto após a prova de broncodilatação, desvio padrão (DP) de 13%) com uma exacerbação no ano anterior (n = 3255), o número de acontecimentos de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 97,9 com FF/VI 184/22, 85,7 com FF/VI 92/22 e 42,3 no grupo de VI 22. Para a pneumonia grave o número correspondente de acontecimentos por 1000 doentes ano foi de 33,6, 35,5 e 7,6 respetivamente, enquanto para a pneumonia grave os acontecimentos correspondentes por 1000 doentes ano foram de 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 com FF/VI 99/22, 12,1 com VI 22. Finalmente, os casos expostos ajustados de pneumonia fatal foram de 8,8 para FF/VI 184/22 versus 1,5 para FF/VI 92/22 e 0 para VI 22.

Num estudo controlado com placebo (SUMMIT) em indivíduos com DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% do previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, a incidência de pneumonia com FF/VI, FF, VI e placebo foi: acontecimentos adversos (6%, 5%, 4%, 5%); acontecimentos adversos graves (3%, 4%, 3%, 3%); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); as taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) foram: acontecimentos adversos (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); acontecimentos adversos graves (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 18,4 para FF/VI 184/22 versus 9,6 para FF/VI e 8,0 no grupo do placebo.

**Fraturas

Em dois estudos de 12 meses replicados, num total de 3.255 doentes com DPOC a incidência de fraturas ósseas no geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com uma maior incidência em todos os grupos de Revinty Ellipta (2%) comparada com o grupo de 22 microgramas de vilanterol (<1%). Embora tenham existido mais fraturas nos grupos de Revinty Ellipta em comparação com o grupo de 22 microgramas de vilanterol, fraturas tipicamente associadas com o uso de corticosteroides (por ex., compressão da espinal-medula/fraturas vertebrais toracolombares, fraturas da anca e do acetábulo) ocorreram em <1% nos braços de tratamento de Revinty Ellipta e vilanterol.

Para o estudo SUMMIT, a incidência de todos os acontecimentos de fratura com FF/VI, FF, VI e placebo foi de 2% em cada braço; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram inferiores a 1% em cada braço. As taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) para todos os acontecimentos de fratura foram 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 respetivamente; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de fraturas foi <1% e normalmente associada com traumatismo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com sobredosagem com outros agonistas beta₂ e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides para inalação (ver secção 4.4).

Tratamento

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

O bloqueio beta cardioseletivo deve ser considerado apenas para os efeitos de sobredosagem profundos de vilanterol que são clinicamente preocupantes e não respondem às medidas de suporte. Os medicamentos bloqueadores beta cardioseletivos devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de broncospasmo.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme o clinicamente indicado ou conforme o recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com corticosteroides ou outros fármacos, excluindo anticolinérgicos, código ATC: R03AK10.

Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo dos recetores beta₂ de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona é um corticosteroide trifluorinado sintético com uma potente ação anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona afeta os sintomas de asma e de DPOC não é conhecido. Os corticosteroides têm demonstrado ter uma ampla variedade de ações em múltiplos tipos de células (por ex. eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por ex., citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

Trifenatato de vilanterol

O trifenate de vilanterol é um agonista adrenérgico beta₂ seletivo, de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das substâncias ativas agonistas dos recetores adrenérgicos beta₂, incluindo o trifenate de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação de adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em monofosfato 3'5' de adenilato ciclase (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento do músculo liso brônquico e inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata de células, especialmente dos mastócitos.

As interações moleculares ocorrem entre os corticosteroides e os LABAs, pelo que os esteroides ativam o gene recetor dos beta₂, aumentando o número de recetores e a sensibilidade e os LABAs preparam o recetor glucocorticoide para a ativação dependente dos esteroides e aumentam a translocação para o núcleo celular. Estas interações sinérgicas refletem-se na atividade anti-inflamatória aumentada, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* num grupo de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia quer da asma quer da DPOC. Em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com DPOC, foi observado um efeito

anti-inflamatório superior na presença da associação furoato de fluticasona/vilanterol comparado com o furoato de fluticasona em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas. O efeito anti-inflamatório aumentado do componente LABA foi semelhante ao obtido com outras associações ICS/LABA.

Eficácia e segurança clínicas

Asma

Três estudos de dupla ocultação, aleatorizados, de fase III (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam a utilizar um ICS (corticosteroide para inalação) com ou sem LABA durante pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os doentes tiveram pelo menos uma exacerbação que necessitou de tratamento com corticosteroides orais no ano anterior à visita 1. O HZA106827 teve 12 semanas de duração e avaliou a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas [n=201] e 92 microgramas de FF [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez por dia. O HZA106829 teve 24 semanas de duração e avaliou a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramas [n=197] e 184 microgramas de FF [n=194] ambos administrados uma vez por dia comparados com 500 microgramas de FP duas vezes por dia [n=195].

Nos HZA106827/HZA106829 os objetivos de eficácia coprimários foram a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento em todos os indivíduos e ponderou o FEV₁ serial médio durante 0-24 horas após a dose calculado num subgrupo de indivíduos no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. Os resultados dos objetivos de eficácia primários e secundários chave nestes estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de objetivos de eficácia primários e secundário chave no HZA106827 e HZA106829

| Estudo nº | HZA106829 | | HZA106827 | |
|---|--|--|--|---|
| Dose de Tratamento de FF/VI* (microgramas) | FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FF 184 Uma vez por Dia | FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FP 500 Duas vezes por Dia | FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs FP 92 Uma vez por Dia | FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs placebo Uma vez por Dia |
| Alteração desde a Linha de base no FEV₁ Vale Última Observação Realizada (LOCF) | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 193 ml p<0,001 (108, 277) | 210 ml p<0,001 (127, 294) | 36 ml p=0,405 (-48, 120) | 172 ml p<0,001 (87, 258) |
| FEV₁ Serial Médio Ponderado durante 0-24 horas após a dose | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 136 ml p=0,048 (1, 270) | 206 ml p=0,003 (73, 339) | 116 ml p=0,06 (-5, 236) | 302 ml p<0,001 (178, 426) |
| Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas livres de resgate | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 11,7% p<0,001 (4,9, 18,4) | 6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1) | 10,6% p<0,001 (4,3, 16,8) | 19,3% p<0,001 (13,0, 25,6) |
| Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas sem Sintomas | | | | |
| Diferença do tratamento valor de p (IC 95%) | 8,4% p=0,010 (2,0, 14,8) | 4,9% p=0,137 (-1,6, 11,3) | 12,1% p<0,001 (6,2, 18,1) | 18,0% p<0,001 (12,0, 23,9) |
| Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal | | | | |
| Diferença do tratamento | 33,5 l/min | 32,9 l/min | 14,6 l/min | 33,3 l/min |

| Estudo nº | HZA106829 | | HZA106827 | |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| valor de 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) |
| Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo à Tarde | | | | |
| Diferença do tratamento | 30,7 l/min | 26,2 l/min | 12,3 l/min | 28,2 l/min |
| valor de 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

O HZA106837 teve uma duração de tratamento variável (desde um mínimo de 24 semanas até um máximo de 76 semanas com a maioria dos doentes a ser tratado durante pelo menos 52 semanas). No HZA106837 os doentes foram aleatorizados para receber furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas [n=1009] ou 92 microgramas de FF [n=1010] ambos administrados uma vez por dia. No HZA106837 o objetivo de eficácia primário foi o tempo até à primeira exacerbação de asma grave. Uma exacerbação de asma grave foi definida como deterioração da asma necessitando do uso de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou a hospitalização do doente ou visita às urgências hospitalares devido à asma que necessitou de corticosteroides sistémicos. A alteração média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale foi também avaliada como um objetivo de eficácia secundário.

No HZA106837 o risco de experimentar uma exacerbação de asma grave em doentes a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi reduzido em 20% quando comparado com a administração de 92 microgramas de FF isolado (taxa de risco 0,795, p=0,036, IC 95% 0,642, 0,985). A taxa de exacerbações de asma grave por doente por ano foi de 0,19 no grupo de 92 microgramas de FF (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol (aproximadamente 1 em cada 7 anos). O rácio da taxa de exacerbação com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol versus 92 microgramas de FF foi de 0,755 (IC 95%, 0,603, 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbações de asma grave para os indivíduos tratados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparados com 92 microgramas de FF (p=0,014). O efeito broncodilatador durante 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido ao longo do período de tratamento de um ano sem evidências de perda de eficácia (sem taquifilaxia). 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou consistentemente melhorias de 83 ml para 95 ml no FEV₁ vale nas semanas 12, 36 e 52 e o Objetivo de eficácia comparado com 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 52, 126 ml no Objetivo de Eficácia). Quarenta e quatro por cento dos doentes no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo de 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 1,23, 1,82).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZA113091) de 24 semanas em doentes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas administrado uma vez por dia à noite como 50/250 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 377 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de -37 ml entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,162). Para o FEV₁ vale os indivíduos no grupo de furoato de fluticasona/vilanterol atingiram uma alteração na LS média desde a linha de base de 281 ml e indivíduos no grupo de salmeterol/FP uma alteração de 300 ml; (a diferença na média ajustada de -19 ml (IC 95%: -0,073, 0,034) não foi estatisticamente significativa (p=0,485).

Foi realizado um estudo de 24 semanas (201378) de grupo paralelo, aleatorizado, duplamente cego para demonstrar a não inferioridade (utilizando a margem de -100 ml para o FEV₁ vale) de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 uma vez por dia a salmeterol/FP 50/250 duas vezes por dia em adultos e adolescentes para os quais a asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento sem ocultação com

salmeterol/FP 50/250 duas vezes por dia (N=1504). Os indivíduos aleatorizados para FF/VI uma vez por dia mantiveram a função pulmonar comparativamente com os que foram aleatorizados para salmeterol/FP duas vezes por dia [diferença no FEV₁ vale de +19 mL (IC 95%: -11, 49)].

Não foram realizados estudos comparativos versus salmeterol/FP ou versus outras associações de ICS/LABA para comparar de forma apropriada os efeitos das exacerbações de asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (FFA112059) avaliou a segurança e a eficácia de 92 microgramas de FF uma vez por dia [n= 114] e 250 microgramas de FP duas vezes por dia [n=114] versus placebo [n=115] em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos tiveram de estar com uma posologia estável de um ICS durante pelo menos 4 semanas antes da visita 1 (visita de triagem) e o uso de LABAs não foi permitido no espaço de 4 semanas anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o período de tratamento de 24 semanas foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. No ponto de tempo das 24 semanas FF 92 e FP aumentaram o FEV₁ vale em 146 ml (IC 95% 36, 257 ml, p=0,009) e 145 ml (IC 95% 33, 257 ml, p=0,011) respetivamente comparado com o placebo. Tanto o FF como o FP aumentaram a percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate em 14,8% (IC 95% 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95% 10,0, 25,7, p<0,001) respetivamente versus placebo.

Estudo de desafio alérgico

O efeito broncoprotetivo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol na resposta asmática inicial e tardia aos alérgenos de inalação foi avaliado num estudo de dose repetida, controlado com placebo, cruzado (quatro vias) (HZA113126) em doentes com asma moderada. Os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92 microgramas de FF, 22 microgramas de vilanterol ou placebo uma vez por dia durante 21 dias, seguido do desafio com o alérgeno uma hora depois da dose final. Os alérgenos foram ácaros do pó da casa, pelos de gato, ou pólen de bétula; a seleção baseou-se nos testes de triagem individuais. As medições FEV₁ seriais foram comparadas com valores pré desafio com o alérgeno retirados após a inalação do salino (na linha de base). No geral, os maiores efeitos na resposta asmática inicial foram verificados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparado com 92 microgramas de FF ou 22 microgramas de vilanterol em monoterapia. Tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e 92 microgramas de FF aboliram virtualmente a resposta asmática tardia comparados com o vilanterol isolado. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol disponibilizou proteção significativamente superior contra hiperreactividade brônquica induzida pelo alérgeno comparado com monoterapias com FF e vilanterol como avaliado no Dia 22 pelo desafio com metacolina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Revinty Ellipta em um ou mais subgrupos da população pediátrica com asma (secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona e vilanterol quando administrado por inalação como furoato de fluticasona/vilanterol teve uma média de 15,2% e 27,3%, respetivamente. A biodisponibilidade oral do furoato de fluticasona e do vilanterol foi baixa, com uma média de 1,26% e <2%, respetivamente. Dada esta biodisponibilidade oral baixa, a exposição sistémica do furoato de fluticasona e do vilanterol após

a administração por inalação é primariamente devida à absorção da porção inalada da dose entregue nos pulmões.

Distribuição

Após uma dose intravenosa, tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol são extensivamente distribuídos com volumes de distribuição médios em estado estacionário de 661 l e 165 l, respetivamente.

Tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol têm uma baixa associação com os glóbulos vermelhos. *In vitro* a ligação do furoato de fluticasona e do vilanterol às proteínas plasmáticas no plasma humano foi elevada, em média >99,6% e 93,9%, respetivamente. Não existiu diminuição na extensão da ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* em indivíduos com compromisso renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o vilanterol são substratos da glicoproteína P (gp-P), contudo, considera-se que a administração concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol com inibidores da gp-P tem pouca probabilidade de alterar a exposição sistémica de furoato de fluticasona ou vilanterol uma vez que são ambas moléculas bem absorvidas.

Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, as principais vias de metabolismo do furoato de fluticasona e do vilanterol nos humanos são mediadas principalmente pelo CYP3A4.

O furoato de fluticasona é principalmente metabolizado através de hidrólise do grupo carboxionato S-fluorometilo em metabolitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. O vilanterol é principalmente metabolizado por O-desalquilação numa variedade de metabolitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação

Após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos humanos principalmente via metabolização, com os metabolitos a serem excretados quase exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa eliminada a ser recuperada na urina.

Após a administração oral, o vilanterol foi eliminado principalmente pelo metabolismo seguido pela excreção de metabolitos na urina e nas fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respetivamente num estudo radiomarcado, em humanos, conduzido por via oral. A semivida de eliminação plasmática aparente do vilanterol após a administração de uma dose única por inalação de furoato de fluticasona/vilanterol foi, em média, de 2,5 horas. A semivida efetiva para a acumulação de vilanterol, como determinado pela administração por inalação de doses repetidas de 25 microgramas de vilanterol, é de 16,0 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

População pediátrica

Em adolescentes (12 anos de idade ou mais), não existem modificações da dose recomendada.

A farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes com menos de 12 anos de idade não foi estudada. A segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em crianças com menos de 12 anos ainda não foi estabelecida.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos)

Os efeitos da idade na farmacocinética do furoato de fluticasona e vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não existiram evidências de que a idade (12-84) afete a farmacocinética de furoato de fluticasona e vilanterol em indivíduos com asma.

Em indivíduos com asma e indivíduos com DPOC não existem modificações da dose recomendada.

Compromisso renal

Um estudo farmacológico clínico de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou que o compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não resultou numa exposição significativamente superior ao furoato de fluticasona ou ao vilanterol ou em efeitos sistêmicos aos corticosteroides ou aos agonistas beta₂ mais marcados quando comparados com indivíduos saudáveis.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Compromisso hepático

Após administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, existiu um aumento na exposição sistémica do furoato de fluticasona (até três vezes mais do que a medida pela AUC₍₀₋₂₄₎) em indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh A, B ou C) quando comparado com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistémica do furoato de fluticasona em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B; 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico quando comparado com indivíduos saudáveis. A exposição sistémica do furoato de fluticasona normalizado para a dose foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave (Child-Pugh B ou C).

Após a administração da dose repetida de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, não existiu nenhum aumento significativo na exposição sistémica ao vilanterol (C_{max} e AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

Não existiram efeitos clinicamente relevantes da associação de furoato de fluticasona/vilanterol nos efeitos sistêmicos adrenérgicos beta (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (vilanterol, 22 microgramas) ou com compromisso hepático grave (vilanterol, 12,5 microgramas) comparado com indivíduos saudáveis.

Outras populações especiais

Em indivíduos com asma, as estimativas da AUC₍₀₋₂₄₎ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (12-13% dos indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores quando comparados com outros grupos raciais. Contudo, não existe evidência de que a elevada exposição sistémica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Em média, prevê-se que a C_{max} do vilanterol seja 220 a 287% superior e a AUC₍₀₋₂₄₎ comparável para os indivíduos com uma herança Asiática comparados com os indivíduos de outros grupos raciais. Contudo, não existem evidências de que esta C_{max} superior do vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Género, peso e IMC

Não existe evidência de que o género, peso ou IMC (índice de massa corporal) influencie a farmacocinética do furoato de fluticasona com base numa análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1213 indivíduos com asma (712 do sexo feminino).

Não existe evidência de que o género, peso ou IMC influencie a farmacocinética do vilanterol com base numa análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 do sexo feminino).

Não é necessário nenhum ajuste posológico com base no género, peso ou IMC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos verificados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não-clínicos foram aqueles tipicamente associados com os glucocorticoides ou com os agonistas beta₂. A administração de furoato de fluticasona associado com vilanterol não resultou em nenhuma toxicidade nova significativa.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em ratos ou murganhos com exposições semelhantes à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

Em estudos de toxicidade genéticos, o vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifetilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifetilato) não representa um perigo genotóxico para os humanos.

Consistente com descobertas para outros agonistas beta₂, nos estudos de inalação ao longo da vida o trifetilato de vilanterol causou efeitos proliferativos no rato fêmea e no trato reprodutivo do murganho e na hipófise do rato. Não existiu nenhum aumento na incidência do tumor em ratos e murganhos com exposições 2 ou 30 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Toxicidade reprodutiva

Furoato de fluticasona

Os efeitos verificados na administração por inalação do furoato de fluticasona em associação com o vilanterol em ratos, foram semelhantes aos verificados com o furoato de fluticasona isolado. O furoato de fluticasona não foi teratogénico nos ratos e nos coelhos, mas atrasou o desenvolvimento nos ratos e causou aborto nos coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não existiram efeitos no desenvolvimento em ratos em exposições aproximadamente 3 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

O trifetilato de vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o trifetilato de vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta₂ (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros). Quando administrado por via subcutânea, não existiram efeitos com exposições 84 vezes superiores à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Nem o furoato de fluticasona nem o trifetilato de vilanterol tiveram quaisquer efeitos adversos na fertilidade e no desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Prazo de validade em uso após abertura da bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de ser utilizado.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

Escrever no rótulo, no espaço disponibilizado, a data em que o inalador deve ser eliminado. A data deve ser adicionada assim que o inalador tenha sido removido da bandeja.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador consiste num corpo cinzento claro, uma tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses, embalado numa bandeja de folha laminada contendo uma saqueta de gel de sílica dessecante. A bandeja está selada com uma cobertura de folha destacável.

O inalador é um dispositivo com vários componentes composto por polipropileno, polietileno de alta densidade, polioximetileno, politereftalato de etileno, acrilonitrilobutadieno-estireno, policarbonato e aço inoxidável.

O inalador contém duas fitas de folha de alumínio laminada de 14 ou 30 doses.

Tamanho das embalagens: Inaladores de 14 ou 30 doses. Embalagens múltiplas de Inaladores de 3 x 30 doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/929/004
EU/1/14/929/005
EU/1/14/929/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de maio de 2013
Data da última renovação: 26 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.