

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Elebrato Ellipta 92 microgramas/55 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, 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 microgramas de furoato de fluticasona, 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifenatato).

### Excipiente com efeito conhecido

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

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

Pó branco num inalador cinzento claro (Ellipta) com a tampa do aplicador bucal beje e um contador de doses.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Elebrato Ellipta está indicado como tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estejam adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide para inalação e um agonista beta-2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta-2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (ver secção 5.1 para efeitos sobre o controlo dos sintomas e prevenção das exacerbações).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Adultos*

A dose máxima recomendada é uma inalação de Elebrato Ellipta 92/55/22 microgramas uma vez por dia, à mesma hora em cada dia.

Se for esquecida uma dose, a dose seguinte deverá ser inalada no dia seguinte à hora habitual.

##### *Populações especiais*

Doentes idosos

Não é necessário ajustar a dose em doentes com mais de 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave. Elebrato Ellipta deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.4. e 5.2).

*População pediátrica*

A utilização de Elebrato Ellipta não é relevante na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

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

### **Instruções para utilização:**

As instruções seguintes para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

#### **a) Preparar a dose**

Abrir a tampa quando estiver pronto para inalar a dose. O inalador não deve ser agitado.

Deslizar a tampa completamente para baixo até ouvir um “clique”. O medicamento está agora pronto para ser inalado.

O contador de doses conta menos 1 dose para confirmar. Se o contador de doses não contar menos 1 quando ouvir o “clique”, o inalador não irá fornecer a dose e deve ser levado de volta a um farmacêutico para aconselhamento.

#### **b) Como inalar o medicamento**

O inalador deve ser segurado longe da boca expirando tanto quanto seja confortável, mas não expirar para dentro do inalador.

O aplicador bucal deve ser colocado entre os lábios e os lábios devem depois ser firmemente fechados à sua volta. Os ventiladores não devem ser bloqueados com os dedos durante a utilização.

- Inalar com uma inspiração profunda, constante e prolongada. Esta respiração deve ser sustida durante o tempo que for possível (pelo menos 3–4 segundos).
- Remover o inalador da boca.
- Expirar lentamente e suavemente.

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

O aplicador bucal do inalador pode ser limpo utilizando um lenço de papel seco antes de fechar a tampa.

### **c) Fechar o inalador e lavar a sua boca**

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

Lavar a sua boca com água após ter utilizado o inalador, não engolir.

Isto tornará menos provável o desenvolvimento de feridas na boca ou dor de garganta como efeitos adversos.

Para instruções adicionais sobre o manuseamento do dispositivo, ver secção 6.6.

### **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**

#### Asma

Elebrato Ellipta não deve ser utilizado em doentes com asma uma vez que não foi estudado nesta população de doentes.

#### Não se destina para utilização aguda

Não existem dados clínicos que suportem a utilização de Elebrato Ellipta no tratamento de episódios agudos de broncospasmo, ou para o tratamento de uma exacerbação aguda da DPOC (ou seja, como terapêutica de emergência).

#### Deterioração da doença

O aumento da utilização de broncodiladores de curta duração de ação para alívio dos sintomas pode indicar deterioração do controlo da doença. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento com Elebrato, deverá ser realizada uma reavaliação ao doente e do regime de tratamento para a DPOC.

Os doentes não devem interromper a terapêutica com Elebrato Ellipta sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação.

#### Broncospasmo paradoxal

A administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol pode produzir broncospasmo paradoxal com pieira imediata e dispneia após a administração e que pode colocar a vida em risco. O tratamento com Elebrato Ellipta deve ser descontinuado imediatamente se ocorrer broncospasmo paradoxal. O doente deve ser avaliado e instituída terapêutica alternativa, caso necessário.

#### Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex. fibrilhação auricular e taquicardia, após a administração de antagonistas dos recetores muscarínicos e simpaticomiméticos, incluindo umeclidínio e vilanterol, respetivamente. Consequentemente, Elebrato Ellipta deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular instável ou que pode colocar a vida em risco.

#### Doentes com compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático moderado a grave a tomar Elebrato Ellipta deverão ser monitorizados para as reações adversas relacionadas com os corticosteroides sistémicos (ver secção 5.2).

### Efeitos sistêmicos dos corticosteroides

Os efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, particularmente com doses elevadas prescritas durante períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer do que com os corticosteroides orais.

### Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistêmico 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 sistêmicos e tópicos.

### Condições coexistentes

Elebrato Ellipta deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose, e em doentes que respondem involuntariamente a agonistas beta-2 adrenérgicos.

Elebrato Ellipta deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não-tratadas.

### Atividade anticolinérgica

Elebrato Ellipta deve ser utilizado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado e devem ser informados para parar de utilizar Elebrato Ellipta e a contactar o seu médico imediatamente, caso desenvolvam quaisquer destes sinais ou sintomas.

### Pneumonia em doentes com DPOC

Foi observado um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização em doentes com DPOC a receberem corticosteroides para inalação. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide, mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva em todos os estudos.

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

Os médicos devem continuar atentos ao possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, uma vez que as características clínicas de tais infeções se sobrepõem 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.

### Hipocaliemia

Os agonistas beta-2 adrenérgicos podem provocar hipocaliemia significativa em alguns doentes, que têm o potencial para produzir efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição no potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação.

Não foram observados efeitos de hipocaliemia clinicamente relevantes em estudos clínicos com Elebrato Ellipta na dose terapêutica recomendada. Deve tomar-se precaução quando Elebrato Ellipta é utilizado com outros medicamentos que também têm o potencial para causar hipocaliemia (ver secção 4.5).

## Hiperglicemia

Os agonistas beta-2 adrenérgicos podem provocar hiperglicemia transitória em alguns doentes. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na glicose plasmática em estudos clínicos com furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol na dose terapêutica recomendada. Houve notificações de aumentos nos níveis de glicose no sangue em doentes diabéticos em tratamento com furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol, e isto deve ser considerado na prescrição em doentes com historial de diabetes mellitus. Após o início do tratamento com Elebrato, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos.

## Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-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/umeclidínio/vilanterol em doses clínicas são consideradas improváveis devido à baixa concentração atingida no plasma após a administração por inalação.

#### Interação com bloqueadores beta

Os bloqueadores beta-2 adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta-2 adrenérgicos, tais como o vilanterol. Caso os bloqueadores beta sejam necessários, devem ser considerados os bloqueadores beta cardioseletivos, contudo, deverá ser tomada precaução durante a utilização concomitante de bloqueadores beta não-seletivos e bloqueadores beta seletivos.

#### Interação com inibidores do CYP3A4

O furoato de fluticasona e vilanterol são rapidamente eliminados por extenso efeito metabólico de primeira passagem mediado pelo enzima CYP3A4.

Recomenda-se precaução na administração concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex. cetoconazol, ritonavir, medicamentos que contêm cobicistate), uma vez que existe potencial para exposição sistémica aumentada tanto ao furoato de fluticasona como ao vilanterol, o que poderá conduzir a um aumento potencial de reações adversas. A administração concomitante deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides. Foi realizado um estudo de dose repetida em indivíduos saudáveis com a associação furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramas) e cetoconazol (400 miligramas, um inibidor potente do CYP3A4). 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 beta-2 na frequência cardíaca ou no potássio sanguíneo.

#### Interação com inibidores do CYP2D6/polimorfismo do CYP2D6

O umeclidínio é um substrato do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). A farmacocinética do umeclidínio no estado estacionário foi avaliada em voluntários saudáveis sem CYP2D6 (metabolizadores pobres). Não foi observado nenhum efeito na  $AUC$  ou na  $C_{max}$  do umeclidínio com uma dose 8 vezes superior à dose terapêutica. Foi observado um aumento de aproximadamente 1,3 vezes na  $AUC$  do umeclidínio com uma dose 16 vezes superior, sem nenhum efeito na  $C_{max}$  do umeclidínio. Com base na magnitude destas alterações, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante quando furoato de

fluticasona/umeclidínio/vilanterol é administrado concomitantemente com inibidores do CYP2D6 ou quando se administra a doentes que são geneticamente deficientes na atividade do CYP2D6 (metabolizadores pobres).

#### Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol são substratos do transportador da glicoproteína P (gp-P). Foi avaliado, em voluntários saudáveis, o efeito do inibidor moderado da gp-P verapamilo (240 mg uma vez por dia) na farmacocinética do umeclidínio e do vilanterol no estado estacionário. Não foi observado nenhum efeito do verapamilo na  $C_{max}$  do umeclidínio ou do vilanterol. Foi observado um aumento de aproximadamente 1,4 vezes na AUC do umeclidínio, sem nenhum efeito na AUC do vilanterol. Com base na magnitude destas alterações, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante quando furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol é administrado concomitantemente com inibidores da gp-P.

Não foram realizados estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da gp-P e furoato de fluticasona.

#### Outros antimuscarínicos e agonistas beta-2 adrenérgicos de ação prolongada

A administração concomitante de Elebrato Ellipta com outros antagonistas muscarínicos de longa duração de ação ou agonistas beta-2 adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada e não é recomendada, uma vez que pode potenciar reações adversas (ver secções 4.4 e 4.9).

#### Hipocaliemia

O tratamento hipocaliémico concomitante com derivados da metilxantina, esteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o efeito hipocaliémico possível dos agonistas beta-2 adrenérgicos, por esse motivo, deve ser tomada precaução (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

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

A administração de Elebrato Ellipta a mulheres grávidas só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

#### Amamentação

Desconhece-se se o furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Contudo, outros corticosteroides, antagonistas muscarínicos e agonistas beta-2 adrenérgicos são detetados no leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão da terapêutica com Elebrato Ellipta tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos do furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com Elebrato Eliipta foram nasofaringite (7%), cefaleia (5%) e infecção das vias respiratórias superiores (2%).

##### Resumo das reações adversas em formato tabelar

O perfil de segurança de Elebrato Eliipta é baseado em três estudos clínicos de fase III e notificações espontâneas.

O primeiro estudo incluiu dados de segurança de 911 doentes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol 92/55/22 microgramas uma vez por dia, durante 24 semanas, dos quais 210 doentes receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol 92/55/22 microgramas uma vez por dia durante 52 semanas, com um comparador ativo (estudo CTT116853, FULFIL).

O segundo estudo incluiu dados de segurança de 527 doentes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol (92/55/22 microgramas) e 528 doentes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/vilanterol (92/22 microgramas) + umeclidínio (55 microgramas) uma vez por dia, durante 24 semanas (estudo 200812).

O terceiro estudo incluiu dados de segurança de 4.151 doentes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol 92/55/22 microgramas uma vez por dia, durante 52 semanas, com dois comparadores ativos (estudo CTT116855, IMPACT).

Quando as frequências das reações adversas variaram entre os estudos, foi indicado em baixo, a frequência mais elevada.

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: 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 ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações adversas	Frequência
Infecções e infestações	Pneumonia Infecção das vias respiratórias superiores Bronquite Faringite Rinite Sinusite Gripe Nasofaringite Candidíase da boca e da garganta Infecção do trato urinário	Frequentes
	Infecção viral das vias respiratórias superiores	Pouco Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária e erupção cutânea	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes

Afeções oculares	Visão turva (ver seção 4.4.)	Desconhecido
Cardiopatias	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilhação auricular	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Dor orofaríngea	Frequentes
	Disfonia	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Frequentes
	Boca seca	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Dorsalgia	Frequentes
	Fraturas	Pouco frequentes

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Pneumonia

Num total de 1810 doentes com DPOC avançada (média de FEV<sub>1</sub> de 45% do previsto após prova com broncodilatador, desvio padrão (DP) de 13%), 65% dos quais tinham experienciado exacerbações moderadas/graves da DPOC no ano anterior à entrada no estudo (estudo CTT116853), houve uma incidência superior de casos de pneumonia notificados até às 24 semanas em doentes a receber Elebrato Ellipta (20 doentes, 2%) do que em doentes a receber budesonida/formoterol (7 doentes, <1%). Ocorreu pneumonia com necessidade de hospitalização em 1% dos doentes a receber Elebrato Ellipta e <1% dos doentes a receber budesonida/formoterol até às 24 semanas. Foi notificado um caso fatal de pneumonia num doente que recebeu Elebrato Ellipta. No subgrupo de 430 doentes tratados até às 52 semanas, a incidência de casos de pneumonia notificados nos braços de Elebrato Ellipta e budesonida/formoterol foi igual a 2%. A incidência de pneumonia com Elebrato Ellipta é comparável à observada no braço de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 de estudos clínicos de FF/VI na DPOC.

Num estudo de 52 semanas, com um total de 10.355 doentes com DPOC e historial de exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores (média de FEV<sub>1</sub> após broncodilatação foi de 46% do previsto, DP 15%) (estudo CTT116855), a incidência de pneumonia foi 8% (317 doentes) para Elebrato Ellipta (n = 4.151), 7% (292 indivíduos) para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4.134) e 5% (97 indivíduos) para umeclidínio/vilanterol (n = 2.070). Ocorreu pneumonia fatal em 12 de 4.151 doentes (3,5 por 1000 doentes/ano) a receber Elebrato Ellipta, 5 de 4.134 doentes (1,7 por 1.000 doentes/ano) a receber furoato de fluticasona/vilanterol e 5 de 2.070 doentes (2,9 por 1.000 doentes/ano) a receber umeclidínio/vilanterol.

##### 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. Pedem-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**

A sobredosagem irá produzir provavelmente sinais, sintomas ou efeitos adversos associados com as ações farmacológicas dos componentes individuais (por ex. síndrome de Cushing, características Cushingóides, supressão suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, boca seca, perturbações da acomodação visual, taquicardia, arritmias, tremor, cefaleia, palpitações, náuseas, hiperglicemia e hipocaliemia).

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com Elebrato Ellipta. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada, conforme necessário.

O bloqueio beta cardioselativo deve ser considerado apenas para os efeitos de sobredosagem profundos de vilanterol que são clinicamente preocupantes e que não respondem às medidas de suporte. Os medicamentos

bloqueadores beta cardíoseletivos devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de broncospasmo.

Deverá ser efetuado tratamento adicional conforme indicado clinicamente, ou como recomendado pelo centro nacional de antivenenos, quando disponível.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incluindo associações triplas com corticosteroides, código ATC: R03AL08.

#### Mecanismo de ação

Furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol é uma associação de um corticosteroide sintético para inalação, um antagonista dos recetores muscarínicos de longa duração de ação e um agonista beta-2 adrenérgico de longa duração de ação (ICS/LAMA/LABA). Após inalação oral, umeclidínio e vilanterol atuam localmente nas vias respiratórias para produzir broncodilatação por mecanismos separados e o furoato de fluticasona reduz a inflamação.

#### *Furoato de fluticasona*

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

#### *Umeclidínio*

O umeclidínio é um antagonista dos recetores muscarínicos de longa duração de ação (também referido como um anticolinérgico). O umeclidínio exerce a sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os recetores muscarínicos no músculo liso das vias respiratórias. Este demonstra uma reversibilidade lenta no subtipo do recetor muscarínico M3 humano *in vitro*, e uma longa duração de ação *in vivo*, quando administrado diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

#### *Vilanterol*

O vilanterol é um agonista seletivo dos recetores beta-2 adrenérgicos de longa duração de ação (LABA). Os efeitos farmacológicos dos agonistas beta-2 adrenérgicos, incluindo o vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação do adenilato ciclase intracelular, o enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em 3'5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento do músculo liso brônquico e a inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata a partir de células, especialmente a partir dos mastócitos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Eletrofisiologia cardíaca*

O efeito de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol no intervalo QT não foi avaliado num estudo completo QT (TQT). Os estudos TQT para FF/VI e umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI) não demonstraram efeitos clinicamente relevantes no intervalo QT em doses clínicas de FF, UMEC e VI.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc na revisão central de ECGs de 911 indivíduos com DPOC expostos a furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol durante 24 semanas, ou no subgrupo de 210 indivíduos expostos durante 52 semanas.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia clínica de Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramas), administrado como um tratamento uma vez por dia, foi avaliada em doentes com diagnóstico clínico de DPOC em dois estudos controlados com ativo e num único estudo de não inferioridade. Os três estudos foram estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, sendo necessário que os doentes apresentassem sintomas com uma pontuação *COPD Assessment Test* (CAT)  $\geq 10$  e em terapêutica de manutenção diária para o tratamento da DPOC durante pelo menos três meses antes do início do estudo.

O estudo FULFIL (CTT116853) foi um estudo de 24 semanas (N=1.810), com extensão até 52 semanas num subgrupo de indivíduos (n=430), que comparou Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramas) com budesonida/formoterol 400/12 microgramas (BUD/FOR) administrado duas vezes por dia. Na triagem, a percentagem média de FEV<sub>1</sub> após broncodilatação foi de 45% do previsto e 65% dos doentes notificaram historial de uma ou mais exacerbações moderadas/ Graves no ano anterior.

O estudo IMPACT (CTT116855) foi um estudo de 52 semanas (N=10.335) que comparou Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramas) com furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas (FF/VI) e umeclidínio/vilanterol 55/22 microgramas (UMEC/VI). Na triagem, a percentagem média de FEV<sub>1</sub> após broncodilatação foi de 46% do previsto e mais de 99% dos doentes notificaram historial de uma ou mais exacerbações moderadas/ Graves no ano anterior.

No início do estudo, os medicamentos mais frequentemente notificados para a DPOC nos estudos FULFIL e IMPACT foram ICS+LABA+LAMA (28%, 34%, respetivamente), ICS+LABA (29%, 26%, respetivamente), LAMA+LABA (10%, 8%, respetivamente) e LAMA (9%, 7%, respetivamente). Estes doentes poderiam também estar a tomar outros medicamentos para a DPOC (por ex. mucolíticos ou antagonistas dos recetores dos leucotrienos).

O estudo 200812 foi um estudo de 24 semanas, de não inferioridade (N=1.055) que comparou Elebrato Ellipta (92/55/22 microgramas) com FF/VI (92/22 microgramas) + UMEC (55 microgramas), administrados concomitantemente uma vez por dia, como terapêutica com vários inaladores em doentes com historial de exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores.

### *Função Pulmonar*

No estudo FULFIL, os efeitos broncodilatadores com Elebrato Ellipta foram evidentes no primeiro dia de tratamento e foram mantidos durante as 24 semanas do período de tratamento (a média das alterações desde a linha de base no FEV<sub>1</sub> foi de 90-222 ml no dia 1 e 160-339 ml na semana 24). Elebrato Ellipta melhorou significativamente ( $p < 0,001$ ) a função pulmonar (definida como a média da alteração desde a linha de base no FEV<sub>1</sub> vale na semana 24) (ver Tabela 1) e a melhoria foi mantida no subgrupo de doentes que continuou o tratamento até à semana 52.

Tabela 1. Coobjetivo função pulmonar no estudo FULFIL

	Elebrato Ellipta (N=911)	BUD/FOR (N=899)	Diferença de Tratamento (IC 95%)
			Comparação com BUD/FOR
FEV <sub>1</sub> vale (L) na Semana 24, alteração média do LS desde a linha de base (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV<sub>1</sub>=volume expiratório forçado em 1 segundo; L=litros; LS=média dos quadrados; SE=erro padrão; N=número da população em intenção de tratar; IC=intervalo de confiança; <sup>a</sup> Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada nos outros pontos do tempo de avaliação (semanas 2, 4 e 12).

No estudo IMPACT, Elebrato Ellipta melhorou significativamente ( $p < 0,001$ ) a função pulmonar em comparação com FF/VI e UMEC/VI durante um período de 52 semanas (Ver tabela 2).

Tabela 2. Coobjetivo função pulmonar no estudo IMPACT

	Elebrato Ellipta (N=4.151)	FF/VI (N=4.134)	UMEC/VI (N=2.070)	Diferença de Tratamento IC 95%	
				Comparação Elebrato vs. FF/VI	Comparação Elebrato vs. UMEC/VI
FEV <sub>1</sub> vale (L) na Semana 52, alteração média do LS desde a linha de base (SE) <sup>a</sup>	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

FEV<sub>1</sub>=volume expiratório forçado em 1 segundo; L=litros; LS=média dos quadrados; SE=erro padrão; N=número da população em intenção de tratar; IC=intervalo de confiança; <sup>a</sup> Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. FF/VI and FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI também observada nos outros pontos do tempo de avaliação (semanas 4, 16, 28 e 40).

No Estudo 200812, Elebrato Ellipta foi não inferior em comparação com FF/VI+UMEC, administrados concomitantemente em dois inaladores, na melhoria do FEV<sub>1</sub> vale desde a linha de base na semana 24. A margem de nãoinferioridade definida foi 50 ml.

#### Exacerbações

No estudo IMPACT, durante 52 semanas, Elebrato Ellipta reduziu significativamente ( $p<0,001$ ) a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em 15% (IC 95%: 10, 20) em comparação com FF/VI (taxa; 0,91 vs 1,07 episódios por doente ano) e em 25% (IC 95%: 19, 30) em comparação com UMEC/VI (taxa; 0,91 vs 1,21 episódios por doente ano). No estudo FULFIL, com base em dados até 24 semanas, Elebrato Ellipta reduziu significativamente ( $p=0,002$ ) a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em 35% (IC 95%: 14, 51) em comparação com BUD/FOR.

No estudo IMPACT, Elebrato Ellipta prolongou o tempo para a primeira exacerbação moderada/grave e diminuiu significativamente ( $p<0,001$ ) o risco de exacerbação moderada/grave, medida através do tempo para a primeira exacerbação, em comparação tanto com FF/VI (14,8%; IC 95%: 9,3; 19,9) como com UMEC/VI (16,0%; IC 95%: 9,4; 22,1). No estudo FULFIL, Elebrato Ellipta diminuiu significativamente o risco de exacerbação moderada/grave em comparação com BUD/FOR durante 24 semanas (33%; IC 95%: 12, 48;  $p=0,004$ ).

No estudo IMPACT, o tratamento com Elebrato Ellipta reduziu a taxa anual de exacerbações graves (i.e., com necessidade de hospitalização ou resultando em morte) em 13% em comparação com FF/VI (IC 95%: -1, 24;  $p=0,064$ ). O tratamento com Elebrato Ellipta reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações graves em 34% em comparação com UMEC/VI (IC 95%: 22, 44;  $p<0,001$ ).

#### Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

Elebrato Ellipta melhorou significativamente ( $p<0,001$ ) a Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (medida através da pontuação total do *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]) tanto no estudo FULFIL (semana 24) em comparação com BUD/FOR (-2,2 unidades; IC 95%: -3,5; -1,0) como no estudo IMPACT (semana 52) em comparação com FF/VI (-1,8 unidades; IC 95%: -2,4; -1,1) e UMEC/VI (-1,8 unidades; IC 95%: -2,6; -1,0).

Uma percentagem superior de doentes a receber Elebrato Ellipta responderam com uma melhoria clinicamente significativa na portuação total SGRQ no estudo FULFIL na semana 24, em comparação com BUD/FOR (50% e 41%, respetivamente), taxas de probabilidade (*odds ratios*) de resposta vs. não resposta (OR) (1,41; IC 95%: 1,16; 1,70) e no estudo IMPACT na semana 52, em comparação com FF/VI e UMEC/VI (42%, 34% e 34%, respetivamente), OR vs. FF/VI (1,41; IC 95%: 1,29; 1,55) e OR vs. UMEC/VI (1,41; IC 95%: 1,26; 1,57); todas as comparações entre tratamentos foram estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ).

No estudo FULFIL, a proporção de doentes respondedores ao CAT (definido como 2 unidades ou mais abaixo da linha de base) na semana 24, foi significativamente superior ( $p<0,001$ ) em doentes tratados com Elebrato Ellipta em comparação com BUD/FOR (53% vs. 45%; OR 1,44; IC 95%: 1,19; 1,75). No estudo

IMPACT, a proporção de doentes respondedores ao CAT na semana 52 foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) em doentes tratados com Elebrato Ellipta (42%) em comparação com FF/VI (37%; OR 1,24; IC 95%: 1,14; 1,36) e UMEC/VI (36%; OR 1,28; IC 95%: 1,15; 1,43).

#### *Alívio de sintomas*

A falta de ar foi medida através do Índice de Dispneia Transitória (TDI) focal na semana 24 no estudo FULFIL e na semana 52 no estudo IMPACT (subgrupo de doentes,  $n=5.058$ ). No estudo FULFIL a proporção de respondedores de acordo com o TDI (definido como pelo menos 1 unidade) foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) para Elebrato Ellipta em comparação com BUD/FOR (61% vs 51%; OR 1,61; IC 95%: 1,33; 1,95). No estudo IMPACT a proporção de respondedores foi também significativamente superior ( $p < 0,001$ ) para Elebrato Ellipta (36%) em comparação com FF/VI (29%; OR 1,36; IC 95%: 1,19; 1,55) e UMEC/VI (30%; OR 1,33; IC 95%: 1,13; 1,57).

No estudo FULFIL, Elebrato Ellipta melhorou os sintomas diários da DPOC avaliados através da pontuação total *E-RS: COPD*, em comparação com BUD/FOR (diminuição de  $\geq 2$  unidades desde a linha de base). A proporção de respondedores durante as semanas 21-24 foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) em doentes tratados com Elebrato Ellipta em comparação com BUD/FOR (47% e 35%, respetivamente; OR 1,59; IC 95%: 1,30; 1,94).

#### *Utilização de medicação de emergência*

No estudo FULFIL, Elebrato Ellipta reduziu significativamente ( $p < 0,001$ ) a utilização de medicação de emergência entre as semanas 1-24 em comparação com BUD/FOR (diferença de tratamento: -0,2 ocasiões por dia; IC 95%: -0,3; -0,1).

No estudo IMPACT, Elebrato Ellipta reduziu significativamente ( $p < 0,001$ ) a utilização de medicação de emergência (ocasiões por dia) a cada período de tempo de 4 semanas em comparação com FF/VI e UMEC/VI. Nas semanas 49-52, a diferença de tratamento foi -0,28 (IC 95%: -0,37; -0,19) em comparação com FF/VI e -0,30 (IC 95%: -0,41; -0,19) com UMEC/VI.

#### *Despertares noturnos*

No estudo IMPACT, estatisticamente, Elebrato Ellipta reduziu significativamente o número médio de despertares noturnos devidos à DPOC em comparação com FF/VI (-0,05; IC 95%: -0,08; -0,01;  $p=0,005$ ) e com UMEC/VI (-0,10; IC 95%: -0,14; -0,05;  $p < 0,001$ ) nas semanas 49 à 52. As reduções significativas foram observadas ao longo de todos os outros pontos no tempo para UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) e em todos os pontos no tempo excepto em dois para FF/VI ( $p < 0,021$ ).

#### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Quando o furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram administrados em associação por via inalatória a partir de um único inalador em indivíduos saudáveis, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada substância ativa foi administrada tanto como associação de furoato de fluticasona/vilanterol ou como uma associação de umeclidínio/vilanterol ou umeclidínio em monoterapia.

As análises de farmacocinética populacionais para FF/UMEC/VI foram realizadas através da utilização de um conjunto de dados combinados de PK de três estudos de fase III em 821 indivíduos com DPOC. Os níveis de fármaco sistémico ( $C_{max}$  no estado estacionário e AUC) de FF, UMEC e VI após FF/UMEC/VI num inalador (associação tripla) estiveram dentro do intervalo dos observados após FF/VI + UMEC em dois inaladores, associações duplas (FF/VI e UMEC/VI), bem como os inaladores únicos individuais (FF, UMEC e VI). A análise de covariáveis demonstrou uma depuração aparente superior (42%) para FF na comparação entre FF/VI e FF/UMEC/VI; contudo, isto não é considerado clinicamente relevante.

## Absorção

### *Furoato de fluticasona*

Após a administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol por inalação em indivíduos saudáveis a  $C_{max}$  do furoato de fluticasona ocorreu aos 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta do furoato de fluticasona quando administrado como furoato de fluticasona/vilanterol por inalação foi de 15,2%, principalmente devido à absorção da quantidade de dose entregue no pulmão, com uma contribuição negligenciável da absorção oral.

Após doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol por inalação, o estado estacionário foi atingido em 6 dias com uma acumulação 1,6 vezes superior.

### *Umeclidínio*

Após a administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol por inalação em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  de umeclidínio ocorreu aos 5 minutos. A biodisponibilidade absoluta de umeclidínio por inalação foi em média 13%, com uma contribuição negligenciável da absorção oral. Após doses repetidas de umeclidínio por inalação, o estado estacionário foi atingido entre 7 a 10 dias com uma acumulação 1,5 a 2 vezes superior.

### *Vilanterol*

Após a administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol por inalação em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  do vilanterol ocorreu aos 7 minutos. A biodisponibilidade absoluta de vilanterol por inalação foi de 27%, com uma contribuição negligenciável da absorção oral. Após doses repetidas de umeclidínio/vilanterol por inalação, o estado estacionário foi atingido após 6 dias com uma acumulação até 1,5 vezes superior.

## Distribuição

### *Furoato de fluticasona*

Após a administração intravenosa de furoato de fluticasona a voluntários saudáveis, o volume de distribuição médio no estado estacionário é de 661 litros. O furoato de fluticasona tem uma associação baixa com os glóbulos vermelhos. *In vitro*, a ligação do furoato de fluticasona às proteínas plasmáticas no plasma humano foi elevada, em média > 99,6%

### *Umeclidínio*

Após a administração intravenosa de umeclidínio a voluntários saudáveis, o volume de distribuição médio foi de 86 litros. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas no plasma humano foi em média 89%.

### *Vilanterol*

Após a administração intravenosa de vilanterol a voluntários saudáveis, o volume de distribuição médio no estado estacionário foi de 165 litros. O vilanterol tem uma associação baixa com os glóbulos vermelhos. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas no plasma humano foi em média 94%.

## Biotransformação

### *Furoato de fluticasona*

Estudos *in vitro* demonstraram que o furoato de fluticasona é principalmente metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e que é um substrato do transportador da gp-P. A via metabólica principal para o furoato de fluticasona é a hidrólise do grupo carboxilato S-fluorometilo a metabolitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. A exposição sistêmica aos metabolitos é baixa.

### *Umeclidínio*

Estudos *in vitro* demonstraram que o umeclidínio é metabolizado principalmente pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e é um substrato do transportador da gp-P. As vias metabólicas principais para o umeclidínio são a oxidativa (hidroxilação, O-desalquilação) seguida por conjugação (glucoronidação, etc.), resultando numa variedade de metabolitos com atividade farmacológica reduzida ou para os quais a atividade farmacológica não foi estabelecida. A exposição sistêmica aos metabolitos é baixa.

### *Vilanterol*

Estudos *in vitro* demonstraram que o vilanterol é metabolizado principalmente via citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato do transportador da gp-P. As vias metabólicas principais para o vilanterol são a O-desalquilação para uma variedade de metabolitos com atividades agonista beta-1 e beta-2 adrenérgica significativamente reduzida. Os perfis metabólicos plasmáticos após a administração oral de vilanterol num estudo radiomarcado em humanos foram consistentes com metabolismo de primeira passagem elevado. A exposição sistémica aos metabolitos é baixa.

### Eliminação

#### *Furoato de fluticasona*

A semivida de eliminação plasmática aparente do furoato de fluticasona após administração por inalação de furoato de fluticasona/vilanterol foi em média de 24 horas. Após a administração intravenosa, o tempo de semivida de eliminação foi em média de 15,1 horas. A depuração plasmática após administração intravenosa foi de 65,4 litros/hora. A excreção urinária resultou em aproximadamente 2% da dose administrada por via intravenosa. Após 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 recuperada eliminada na urina.

#### *Umeclidínio*

A semivida de eliminação plasmática do umeclidínio após administração por inalação durante 10 dias foi em média de 19 horas, com 3% a 4% da substância ativa inalterada excretada na urina no estado estacionário. A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 151 litros/hora. Após a administração intravenosa, aproximadamente 58% da dose administrada marcada radioativamente foi excretada nas fezes e aproximadamente 22% da dose administrada marcada radioativamente foi excretada na urina. A excreção dos produtos relacionados com o fármaco nas fezes após a administração intravenosa indicou secreção para a biliar. Após a administração oral, 92% da dose administrada marcada radioativamente foi excretada principalmente nas fezes. Menos de 1% da dose oral administrada (1% da radioatividade recuperada) foi excretada na urina, sugerindo uma absorção negligenciável após a administração oral.

### *Vilanterol*

A semivida de eliminação plasmática do vilanterol após uma dose por inalação durante 10 dias foi em média de 11 horas. A depuração plasmática do vilanterol após a administração intravenosa foi de 108 litros/hora. Após a administração oral do vilanterol radiomarcado, 70% da radioatividade foi excretada na urina e 30% nas fezes. A eliminação principal do vilanterol foi por metabolismo, seguida de excreção dos metabolitos na urina e nas fezes.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Os efeitos da idade na farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram avaliados em análises de farmacocinética populacionais. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes que necessitem de ajuste de dose.

#### *Compromisso renal*

O efeito de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol não foi avaliado em indivíduos com compromisso renal. Contudo, foram realizados estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol que demonstraram não haver evidência de um aumento na exposição sistémica ao furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol. Foram realizados estudos de ligação às proteínas *in vitro* entre indivíduos com compromisso renal grave e voluntários saudáveis, e não foi observada evidência clinicamente significativa de ligação alterada às proteínas.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

#### *Compromisso hepático*

O efeito de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol não foi avaliado em indivíduos com compromisso hepático. Contudo, foram realizados estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol.

O componente furoato de fluticasona/vilanterol de Elebrato Ellipta foi avaliado em doentes com todas as gravidades de compromisso hepático (*Child-Pugh* A, B ou C). Para o furoato de fluticasona, os doentes com compromisso hepático moderado demonstraram aumentos até três vezes superiores na exposição sistémica (184 microgramas de FF); portanto, os doentes com compromisso hepático grave receberam metade da dose (92 microgramas de FF). Nesta dose, não foram observados efeitos na exposição sistémica. Por isso, é aconselhada precaução no compromisso hepático moderado a grave, mas não é recomendado ajuste de dose com base na função hepática. Não houve um aumento significativo na exposição sistémica ao vilanterol.

Os doentes com compromisso hepático moderado não mostraram evidência de um aumento na exposição sistémica quer ao umeclidínio quer ao vilanterol ( $C_{max}$  e AUC). O umeclidínio não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave.

#### *Outras populações especiais*

Os efeitos da raça, género e peso na farmacocinética do furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol também foram avaliados em análises de farmacocinética populacionais.

Em 113 indivíduos da Ásia Oriental com DPOC (Japoneses e Descendentes da Ásia Oriental), que receberam FF/UMEC/VI a partir de um único inalador (27% indivíduos), as estimativas da  $AUC_{(ss)}$  do furoato de fluticasona foram em média 30% superiores, quando comparadas com os indivíduos Caucásianos. No entanto, estas exposições sistémicas elevadas continuam inferiores ao limite para redução do cortisol sérico e na urina induzida pelo FF e não são considerados clinicamente relevantes. Não foi verificado efeito da raça nos parâmetros farmacocinéticos de umeclidínio ou vilanterol em indivíduos com DPOC.

Não foram observadas diferenças relevantes na exposição sistémica ao furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol com necessidade de ajuste de dose com base na raça, género ou peso.

No que diz respeito a outras características do doente, um estudo em metabolizadores pobres do CYP2D6 não mostrou evidência de um efeito clinicamente significativo do polimorfismo genético do CYP2D6 na exposição sistémica ao umeclidínio.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em estudos não-clínicos foram os tipicamente associados com os glucocorticoides, antagonistas dos recetores muscarínicos, agonistas dos recetores beta-2 adrenérgicos. A administração da associação furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol em cães não resultou em qualquer toxicidade nova significativa ou qualquer exacerbação importante ou resultados esperados associados com o furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em monoterapia.

#### 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 ratinhos com exposições de 1,4 ou 2,9 vezes, respetivamente às observadas em humanos com uma dose diária de 92 microgramas de furoato de fluticasona, com base na AUC.

##### *Umeclidínio*

O umeclidínio não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em ratinhos ou ratos com exposições  $\geq 20$  ou  $\geq 17$  vezes a exposição clínica humana com uma dose diária de 55 microgramas de umeclidínio com base na AUC, respetivamente.

### *Vilanterol*

O vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifenilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifenatato) não representa um risco genotóxico para os humanos. Consistente com resultados para outros agonistas beta-2, nos estudos de inalação ao longo da vida, o trifenatato de vilanterol causou efeitos proliferativos no rato fêmea e no trato reprodutivo do rato e hipófise do rato. Não houve aumento na incidência de tumores em ratos ou ratinhos com exposições 0,9 ou 22 vezes superiores à exposição clínica humana com uma dose diária de 22 microgramas de vilanterol com base na AUC, respectivamente.

### Toxicidade para a reprodução

O furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol não provocaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina em ratos.

### *Furoato de fluticasona*

O furoato de fluticasona não foi teratogénico em ratos ou em coelhos, mas atrasou o desenvolvimento nos ratos e causou aborto nos coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não houve efeitos no desenvolvimento em ratos com exposições 6,6 vezes superiores à exposição clínica humana com uma dose diária de 92 microgramas, com base na AUC.

O furoato de fluticasona não teve nenhum efeito adverso no desenvolvimento pré- ou pós-natal em ratos.

### *Umeclidínio*

O umeclidínio não foi teratogénico em ratos ou em coelhos. Num estudo pré- e pós-natal, a administração subcutânea de umeclidínio em ratos resultou num ganho de peso corporal materno inferior e num consumo de alimentos inferior e pesos corporais das crias antes do desmame ligeiramente diminuídos, em mães a quem foi administrada uma dose de 180 microgramas/kg/dia (aproximadamente 61 vezes a exposição clínica humana de umeclidínio com uma dose diária de 55 microgramas, com base na AUC).

### *Vilanterol*

O vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta-2 adrenérgicos (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros). Quando administrado por via subcutânea, não houve efeitos com exposições 62 vezes superiores à exposição clínica humana com uma dose diária de 22 microgramas, com base na AUC. O vilanterol não teve nenhum efeito adverso no desenvolvimento pré- ou pós-natal em 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 após abertura da bandeja: 6 semanas

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente durante pelo menos uma hora antes da utilização.

Manter o inalador dentro da bandeja selada para proteger da humidade e só remover imediatamente antes da primeira utilização.

Escrever no rótulo e embalagem, 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 Ellipta consiste num corpo cinzento claro, uma tampa do aplicador bucal bege 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, tereftalato de polibutireno, acrilonitrilo-butadieno-estireno, policarbonato e aço inoxidável.

O inalador contém duas fitas termossoldadas de folha de alumínio laminada que entregam um total de 14 ou 30 doses (quantidade para 14 ou 30 dias). Cada blister numa tira contém furoato de fluticasona, cada blister na outra tira contém umeclidínio (como brometo) e vilanterol (como trifenatato).

Embalagens de inaladores de 14 ou 30 doses.

Embalagens múltiplas de inaladores de 90 (3 embalagens de 30) doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

O inalador Ellipta contém doses em recipiente unidose e está pronto a ser utilizado.

O inalador está embalado numa bandeja contendo uma saqueta dessecante para reduzir a humidade. A saqueta dessecante deve ser eliminada e não deve ser aberta, ingerida ou inalada. O doente deve ser alertado para não abrir a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose.

O inalador estará na posição ‘fechado’ quando é retirado pela primeira vez da bandeja selada. A data “Eliminar em” deve ser escrita no rótulo e embalagem do inalador no espaço disponibilizado. A data deve ser adicionada assim que o inalador seja removido da bandeja. 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.

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.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus

Dublin 24  
Irlanda

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

EU/1/17/1237/001

EU/1/17/1237/002

EU/1/17/1237/003

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

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2017

**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>.