

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Elebrato Ellipta 92 microgrammi/55 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato, 65 microgrammi di umeclidinio bromuro equivalente a 55 microgrammi di umeclidinio e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 100 microgrammi di fluticasone furoato, 74,2 microgrammi di umeclidinio bromuro equivalenti a 62,5 microgrammi di umeclidinio e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per inalazione, in contenitore monodose (polvere per inalazione)

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro (Ellipta) con coperchio del boccaglio di colore beige e un contadosi.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Elebrato Ellipta è indicato come trattamento di mantenimento nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati dall'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un  $\beta_2$  agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione ed un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

La dose massima e raccomandata è una inalazione una volta al giorno, ogni giorno alla stessa ora.

Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere inalata all'ora consueta del giorno seguente.

### *Popolazioni speciali*

#### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa. Elebrato Ellipta deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcun uso specifico di Elebrato Ellipta nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni di età) nell'indicazione BPCO.

### Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

#### *Istruzioni per l'uso:*

Le istruzioni per l'inalatore da 30 dosi (fornitura per 30 giorni) descritte di seguito si applicano anche all'inalatore da 14 dosi (fornitura per 14 giorni).

#### a) Preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. L'inalatore non deve essere agitato.

Far scorrere il coperchio completamente verso il basso finché non si sente un 'click'. Il medicinale è ora pronto per essere inalato.

Il contatore scala di 1 le dosi per conferma. Se il contatore non scala le dosi quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà la dose e dovrà essere riportato al farmacista per un consiglio.

#### b) Come inalare il medicinale

L'inalatore deve essere tenuto lontano dalla bocca, ma non espirare nell'inalatore.

Il boccaglio deve essere posto tra le labbra e le labbra devono essere chiuse fermamente intorno ad esso. Durante l'uso le prese d'aria non devono essere ostruite con le dita.

- Inalare con la bocca una lunga, costante, e profonda inspirazione. Questo respiro deve essere trattenuto il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Il medicinale o il suo gusto potrebbero non essere avvertiti, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Il boccaglio può essere pulito usando un panno asciutto prima di chiudere il coperchio.

c) Chiudere l'inalatore e sciacquare la bocca

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo, per coprire il boccaglio.

Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore, non deglutire.

In questo modo la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolori alla bocca o alla gola sarà minore.

Per maggiori informazioni per l'utilizzo del dispositivo, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Asma

Questo medicinale non deve essere utilizzato in pazienti con asma, poiché non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

##### Non per uso in acuto

Non ci sono dati clinici a supporto dell'utilizzo di Elebrato Ellipta per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo o per trattare una esacerbazione acuta di BPCO (ovvero come terapia di salvataggio).

##### Peggioramento della malattia

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi può indicare un peggioramento del controllo della patologia. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con Elebrato Ellipta, si deve rivalutare il paziente ed il regime di trattamento della BPCO.

I pazienti non devono interrompere la terapia con Elebrato Ellipta senza controllo medico, in quanto i sintomi possono ripresentarsi dopo l'interruzione.

##### Broncospasmo paradossso

La somministrazione di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo può produrre broncospasmo paradossso con un respiro corto e affannoso immediatamente dopo la somministrazione e può essere pericoloso per la vita. Se si verifica broncospasmo paradossso, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

### Effetti cardiovascolari

Effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache come, ad esempio, fibrillazione atriale e tachicardia, possono essere osservati dopo la somministrazione di antagonisti del recettore muscarinico e simpaticomimetici, inclusi umeclidinio e vilanterolo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.8). Di conseguenza, Elebrato Ellipta deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari instabili o pericolose per la vita.

### Pazienti con compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica da moderata a severa, ai quali viene prescritto Elebrato Ellipta, devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2).

### Effetti sistemici dei corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, in particolare a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti si verificano con una probabilità molto minore rispetto all'impiego di corticosteroidi orali.

### Disturbi visivi

Disturbi visivi possono essere riferiti con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. Se un paziente manifesta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un oftalmologo per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

### Condizioni concomitanti

Elebrato Ellipta deve essere usato con cautela nei pazienti con disordini convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono agli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici in maniera inusuale.

Elebrato Ellipta deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o nei pazienti con infezioni croniche o non trattate.

### Attività anticolinergica

Elebrato Ellipta deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo stretto. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi del glaucoma ad angolo stretto e, in caso si manifesti uno qualsiasi di questi segni o sintomi, devono interrompere l'utilizzo di Elebrato Ellipta e contattare immediatamente il medico.

Si raccomanda cautela nella prescrizione di Elebrato Ellipta a pazienti con ritenzione urinaria o fattori di rischio per la ritenzione urinaria, ad esempio ipertrofia prostatica benigna. Sono stati osservati casi di ritenzione urinaria acuta nella fase di post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8).

### La polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dell'incidenza di polmonite, inclusa polmonite che richiede ospedalizzazione, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi sono alcune evidenze di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi, ma non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze intra-classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili rispetto al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono fumo, età avanzata, basso indice di massa corporea (BMI) e BPCO severa.

#### Ipokaliemia

Gli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici possono provocare una significativa ipokaliemia in alcuni pazienti, che ha il potenziale di generare effetti cardiovascolari indesiderati. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede un'integrazione.

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti di ipokaliemia negli studi clinici con Elebrato Ellipta alle dosi terapeutiche raccomandate. È necessario usare cautela quando Elebrato Ellipta viene utilizzato con altri medicinali che potenzialmente possono causare ipokaliemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Iperglicemia

Gli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici possono provocare iperglicemia transitoria in alcuni pazienti. Negli studi clinici con fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo alle dosi terapeutiche raccomandate, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici, trattati con fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo sono stati riportati aumenti dei livelli di glucosio nel sangue e questo deve essere considerato quando si prescrive a pazienti con una storia di diabete mellito (vedere paragrafo 4.8). Con l'inizio del trattamento con Elebrato Ellipta, il glucosio plasmatico deve essere monitorato con maggior attenzione nei pazienti diabetici.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo somministrazione per via inalatoria.

#### Interazione con beta-bloccanti

I farmaci bloccanti i recettori beta<sub>2</sub>-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, come il vilanterolo. Se i beta bloccanti sono necessari, si devono considerare beta bloccanti cardioselettivi, tuttavia, è necessaria cautela durante l'utilizzo concomitante di bloccanti beta<sub>2</sub>-adrenergici sia selettivi che non selettivi.

#### Interazione con gli inibitori del CYP3A4

Fluticasone furoato e vilanterolo sono rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4.

È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir, medicinali che contengono cobicistat) in quanto vi è il potenziale per una

maggior esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, che può portare ad un potenziale maggior di reazioni avverse. La co-somministrazione deve essere evitata a meno che i benefici non siano superiori all'aumentato rischio di reazioni avverse sistemiche da corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti indesiderati sistemiche da corticosteroidi. Uno studio a dosi ripetute è stato condotto in soggetti sani con la associazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) e ketoconazolo (400 milligrammi, potente inibitore del CYP3A4). La co-somministrazione ha aumentato l' $AUC_{(0-24)}$  e la  $C_{max}$  medie del fluticasone furoato del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione a fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata 0-24 h di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l' $AUC_{(0-\tau)}$  e la  $C_{max}$  medie di vilanterolo del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione a vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemiche ascrivibili ai beta<sub>2</sub>-agonisti sulla frequenza cardiaca o sulla potassiemia.

#### Interazioni con inibitori del CYP2D6/polimorfismo CYP2D6

Umeclidinio è un substrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinetica allo stato stazionario di umeclidinio è stata valutata in volontari sani privi di CYP2D6 (metabolizzatori lenti). Nessun effetto sulla AUC o la  $C_{max}$  di umeclidinio è stato osservato ad una dose 8 volte più elevata della dose terapeutica. Un incremento della AUC di umeclidinio di circa 1,3 volte è stato osservato ad una dose 16 volte più alta senza alcun effetto sulla  $C_{max}$  di umeclidinio. In base all'ampiezza di queste variazioni, nessuna interazione farmacologica clinicamente rilevante è prevista quando fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo è co-somministrato con inibitori del CYP2D6 o quando vengono somministrati a soggetti geneticamente carenti di attività CYP2D6 (metabolizzatori lenti).

#### Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina

Fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp). L'effetto del inibitore moderato della P-gp verapamil (240 mg una volta al giorno) è stato valutato in soggetti sani sulla farmacocinetica allo stato stazionario di umeclidinio e vilanterolo. Nessun effetto di verapamil è stato osservato sulla  $C_{max}$  di umeclidinio o vilanterolo. È stato osservato un incremento della AUC di umeclidinio di circa 1,4 volte senza alcun effetto sulla AUC di vilanterolo. In base alla grandezza di queste variazioni, nessuna interazione farmacologica clinicamente rilevante è attesa quando fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo viene co-somministrato con inibitori della P-gp. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato.

#### Altri antimuscarinici a lunga durata di azione e beta<sub>2</sub>-agonisti adrenergici a lunga durata di azione

La somministrazione concomitante di Elebrato Ellipta con altri antagonisti muscarinici a lunga durata di azione o beta<sub>2</sub>-agonisti adrenergici a lunga durata di azione non è stata studiata e non è raccomandata in quanto può potenziare le reazioni avverse (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

#### Ipokaliemia

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, utilizzare quindi con cautela (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo nelle donne in gravidanza. Studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad esposizioni non clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Elebrato Ellipta nelle donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se fluticasone furoato, umeclidinio, vilanterolo o i loro metaboliti siano escreti nel latte umano. Tuttavia, altri corticosteroidi, antagonisti muscarinici e agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici vengono rilevati nel latte umano. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Elebrato Ellipta tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo sulla fertilità umana. Studi sugli animali non indicano effetti di fluticasone furoato, umeclidinio o vilanterolo sulla fertilità di maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono nasofaringiti (7%), mal di testa (5%) ed infezioni del tratto respiratorio superiore (2%).

### Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di Elebrato Ellipta è basato su tre studi clinici di fase III e sulle segnalazioni spontanee.

Laddove la frequenza degli effetti indesiderati differiva tra gli studi, è riportata di seguito la frequenza più elevata.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per organi e sistemi MedDRA.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Polmonite Infezione delle vie respiratorie superiori Bronchite Faringite Rinite Sinusite Influenza Nasofaringite Candidiasi della bocca e della gola Infezioni delle vie urinarie	Comune
	Infezione virale del tratto respiratorio	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, ivi incluse anafilassi, angioedema, orticaria e eruzione cutanea	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Raro
Disturbi psichiatrici	Ansia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Disgeusia	Non comune
	Tremore	Raro
Patologie dell'occhio	Visione offuscata (Vedere paragrafo 4.4) Glaucoma Dolore oculare	Non comune
	Pressione intraoculare aumentata	Raro
Patologie cardiache	Tachiaritmia sopraventricolare Tachicardia Fibrillazione atriale	Non comune
	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Dolore orofaringeo	Comune
	Disfonia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Comune
	Bocca secca	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Dolore dorsale	Comune
	Fratture	Non comune
	Spasmi muscolari	Raro
Patologie renali ed urinarie	Ritenzione urinaria Disuria	Raro

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Polmonite

Su un totale di 1.810 pazienti con BPCO avanzata (valore medio allo screening del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore pari al 45% del predetto, deviazione standard (DS) del 13%), il 65 % dei quali ha avuto una riacutizzazione moderata/severa della BPCO nell'anno precedente all'ingresso nello studio (studio CTT116853), è stata rilevata un'incidenza più alta di eventi di polmonite riportati entro le 24 settimane in pazienti che avevano assunto Elebrato Ellipta (20 pazienti, 2 %) rispetto ai pazienti che avevano assunto budesonide/formoterolo (7 pazienti, <1%). Gli eventi di polmonite che hanno richiesto ospedalizzazione si sono verificati nell'1 % dei pazienti che avevano ricevuto Elebrato Ellipta e < 1% nei pazienti che avevano ricevuto budesonide/formoterolo entro 24 settimane. Un caso fatale di polmonite è stato registrato in un paziente che aveva ricevuto Elebrato Ellipta. Nel sottogruppo di 430 pazienti trattati fino a 52 settimane, l'incidenza di eventi di polmonite registrati in entrambi i bracci di trattamento, Elebrato Ellipta e budesonide/formoterolo, è stata uguale al 2 %. L'incidenza di polmonite con Elebrato Ellipta è comparabile a quella osservata nel braccio di trattamento fluticasone/vilanterolo (FF/VI) 100/25 di studi clinici sulla BPCO condotti con FF/VI.

In uno studio di 52 settimane, con un totale di 10.355 pazienti con BPCO e una storia di riacutizzazioni moderate o severe nei precedenti 12 mesi (media screening del FEV<sub>1</sub> predetto post-broncodilatatore 46%, SD 15%) (studio CTT116855), l'incidenza di polmonite era dell'8% (317 pazienti) per Elebrato Ellipta (n = 4.151), 7% (292 soggetti) per fluticasone furoato/vilanterolo (n = 4.134) e il 5% (97 soggetti) per umeclidinio/vilanterolo (n = 2.070). Si è verificata polmonite mortale in 12 su 4.151 pazienti (3,5 per 1.000 anni-paziente) che avevano ricevuto Elebrato Ellipta, 5 su 4.134 pazienti (1,7 per 1.000 anni-paziente) che avevano ricevuto fluticasone furoato/vilanterolo e 5 su 2.070 pazienti (2,9 per 1.000 anni-paziente) che avevano ricevuto umeclidinio/vilanterolo.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Un sovradosaggio verosimilmente produrrà segni, sintomi o reazioni avverse dovuti alle azioni farmacologiche dei singoli componenti (sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, secchezza delle fauci, disturbi di accomodazione visiva, tachicardia, aritmie, tremori, mal di testa, palpitazioni, nausea, iperglicemia, ipokaliemia).

### Gestione

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio con Elebrato Ellipta. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a un monitoraggio adeguato e secondo necessità.

Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che siano clinicamente rilevanti e che non rispondano alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo.

Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con anticolinergici ivi comprese triplici associazioni con corticosteroidi, codice ATC: R03AL08.

#### Meccanismo d'azione

Fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo è un'associazione per via inalatoria di un corticosteroide sintetico, di un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione e di un agonista beta<sub>2</sub>-adrenergico a lunga durata d'azione (ICS/LAMA/LABA). A seguito di inalazione orale, umeclidinio e vilanterolo agiscono localmente sulle vie respiratorie generando un effetto broncodilatatorio con meccanismi distinti; il fluticasone furoato riduce l'infiammazione.

#### *Fluticasone furoato*

Fluticasone furoato è un corticosteroide con una potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi della BPCO non è noto. È stato mostrato che i corticosteroidi hanno una vasta gamma di effetti su diversi tipi cellulari (ad esempio eosinofili, macrofagi, linfociti) e sui mediatori coinvolti nel processo di infiammazione (ad esempio citochine e chemochine).

#### *Umeclidinio*

Umeclidinio è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (noto anche come anticolinergico). Umeclidinio esercita la sua attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici della muscolatura liscia delle vie aeree. Esso dimostra una lenta reversibilità al sottotipo recettoriale muscarinico umano M3 *in vitro* e una lunga durata d'azione *in vivo*, quando somministrato direttamente nei polmoni in modelli pre-clinici.

#### *Vilanterolo*

Vilanterolo è un agonista selettivo del recettore beta<sub>2</sub>-adrenergico (LABA) a lunga durata d'azione. Gli effetti farmacologici degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici, compreso il vilanterolo, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) ad adenosina-3',5' ciclico monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio di mediatori dell'ipersensibilità immediata dalle cellule, in particolare dai mastociti.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Elettrofisiologia cardiaca*

L'effetto di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo sull'intervallo QT non è stato valutato in uno studio approfondito dell'intervallo QT (TQT). Gli studi TQT per FF/VI e umeclidinio/vilanterolo (UMEC/VI) non hanno dimostrato effetti clinici rilevanti sull'intervallo QT alle dosi cliniche di FF, UMEC e VI.

Non sono stati osservati effetti rilievo clinicamente rilevanti sull'intervallo QTc dalla revisione della lettura centralizzata degli ECG di 911 soggetti con BPCO esposti a fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo fino ad un massimo di 24 settimane, né nel sottogruppo di 210 pazienti esposto fino a 52 settimane.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Elebrato Ellipta (92/55/22 microgrammi), somministrato come trattamento una volta al giorno, è stata valutata in pazienti con una diagnosi clinica di BPCO in due studi di controllo attivo e in uno studio singolo di non-inferiorità. Tutti e tre erano studi multicentrici, randomizzati, in doppio

cieco che hanno richiesto pazienti sintomatici con un Punteggio  $\geq 10$  nel COPD Assessment Test (CAT) e il trattamento di mantenimento giornaliero per la loro BPCO per almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio.

FULFIL (CTT116853) era uno studio di 24 settimane (N = 1,810), con un'estensione fino a 52 settimane in un sottogruppo di soggetti (n = 430), che ha confrontato Elebrato Ellipta (92/55/22 microgrammi) con budesonide/formoterolo 400/12 microgrammi (BUD/FOR) somministrato due volte al giorno. Allo screening, la percentuale media di FEV<sub>1</sub> predetto post-broncodilatatore era del 45% e del 65% di pazienti che hanno riportato una storia di una o più riacutizzazioni moderate/severe durante l'anno precedente.

IMPACT (CTT116855) era uno studio di 52 settimane (N = 10,355) che ha confrontato Elebrato Ellipta (92/55/22 microgrammi) con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (FF/VI) e umeclidinio/vilanterolo 55/22 microgrammi (UMEC/VI). Allo screening, la percentuale media di FEV<sub>1</sub> predetto post-broncodilatatore era 46% e oltre il 99% di pazienti hanno riportato una storia di uno o più riacutizzazioni moderate/severe durante l'anno precedente.

All'entrata nello studio, i più comuni medicinali per la BPCO riportati negli studi FULFIL e IMPACT erano ICS + LABA + LAMA (28%, 34% rispettivamente), ICS + LABA (29%, 26% rispettivamente), LAMA + LABA (10%, 8% rispettivamente) e LAMA (9%, 7% rispettivamente). Questi pazienti potevano inoltre essere in trattamento anche con altri medicinali per la BPCO (ad es. mucolitici o antagonisti dei recettori dei leucotrieni).

Lo studio 200812 era uno studio di 24 settimane, di non inferiorità (N = 1,055) che ha confrontato Elebrato Ellipta (92/55/22 microgrammi) con FF/VI (92/22 microgrammi) + UMEC (55 microgrammi), co-somministrato una volta al giorno come terapia con multi-inalatore in pazienti con una storia di riacutizzazioni moderate o severe nei precedenti 12 mesi.

#### Funzione polmonare

Nello studio FULFIL, gli effetti broncodilatatori ottenuti con Elebrato Ellipta erano evidenti dal primo giorno di trattamento e sono stati mantenuti per il periodo di 24 settimane di trattamento (variazioni medie dal basale del FEV<sub>1</sub> sono state di 90-222 mL il giorno 1 e di 160-339 mL alla settimana 24).

Elebrato Ellipta ha migliorato significativamente ( $p < 0.001$ ) la funzione polmonare (come definito dalla variazione media dal basale nel FEV<sub>1</sub> pre-dose alla settimana 24) (vedere tabella 1) e il miglioramento è stato mantenuto nel sottogruppo di pazienti che hanno continuato il trattamento alla settimana 52.

Tabella 1. Endpoint funzione polmonare nello studio FULFIL

	Elebrato Ellipta (N=911)	BUD/FOR (N=899)	Differenza fra i Trattamenti (95% IC)
			Confronto con BUD/FOR
FEV <sub>1</sub> pre-dose (L) alla settimana 24, Media dei Minimi quadrati della variazione vs basale (ES) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV<sub>1</sub>= volume espiratorio forzato in 1 secondo; L=litri; ES= errore standard, N=numero nella popolazione intent-to-treat; IC= intervallo di confidenza, <sup>a</sup> Differenze statisticamente significative del trattamento per FF/UMEC/VI vs BUD / FOR sono state osservate anche ad altri timepoints di valutazione (Settimane 2, 4 e 12).

Nello studio IMPACT, Elebrato Ellipta ha migliorato significativamente ( $p < 0,001$ ) la funzione polmonare rispetto a FF/VI e UMEC/VI per un periodo di 52 settimane (vedere tabella 2).

Tabella 2. Endpoint funzione polmonare nello studio IMPACT

	Elebrato Ellipta (N=4.151)	FF/VI (N=4.134)	UMEC/VI (N=2.070)	Differenza fra i Trattamenti (95% IC)	
				Confronto Elebrato vs. FF/VI	Confronto Elebrato vs. UMEC/VI
FEV <sub>1</sub> pre-dose (L) settimana 52, Media dei Minimi quadrati della variazione vs basale (ES) <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 espiratorio forzato in 1 secondo; L=litri; ES= errore standard, N=numero nella popolazione intent-to-treat; IC= intervallo di confidenza, <sup>a</sup>Differenze statisticamente significative del trattamento per FF/UMEC/VI vs FF/VI e FF/UMEC/VI vs UMEC/VI sono state osservate ad altri timepoints di valutazione (settimane 4, 16, 28 e 40).

Nello Studio 200812, Elebrato Ellipta era non inferiore rispetto a FF/VI + UMEC, co-somministrato in due inalatori, nel miglioramento dal basale nel FEV<sub>1</sub> predetto alla settimana 24. Il margine di non inferiorità pre specificato era pari a 50 mL.

#### Riacutizzazioni

Nello studio IMPACT, in 52 settimane, Elebrato Ellipta ha ridotto significativamente ( $p < 0,001$ ) il tasso annuo di riacutizzazioni moderate/severe del 15% (95% IC:10, 20) rispetto a FF/VI (tasso; 0,91 contro 1.07 eventi per paziente/anno) e del 25% (IC 95%: 19, 30) rispetto a UMEC/VI (tasso; 0,91 contro 1.21 eventi per paziente/anno). Nello studio FULFIL, basato su dati fino a 24 settimane, Elebrato Ellipta ha ridotto significativamente ( $p = 0,002$ ) il tasso annuo di riacutizzazioni moderate/severe del 35% (95% IC: 14, 51) in confronto a BUD /FOR.

Nello studio IMPACT, Elebrato Ellipta ha prolungato il tempo alla prima riacutizzazione moderata/severa e ha fatto diminuire significativamente ( $p < 0,001$ ) il rischio di una riacutizzazione moderata/severa, misurata come tempo alla prima esacerbazione, confrontato sia con FF/VI (14,8%; 95% IC: 9,3, 19,9) che UMEC/VI (16,0%; 95% IC: 9,4, 22,1). Nello studio FULFIL, Elebrato Ellipta ha fatto diminuire significativamente il rischio di una riacutizzazione moderata/severa in confronto a BUD / FOR nelle 24 settimane (33%; 95% IC: 12, 48;  $p = 0,004$ ).

Nello studio IMPACT, il trattamento con Elebrato Ellipta ha ridotto il tasso annuo di riacutizzazioni severe (cioè, che richiedono ospedalizzazione o che comportano decesso) del 13% rispetto a FF/VI (95% IC: 1, 24;  $p = 0,064$ ). Il trattamento con Elebrato Ellipta ha ridotto significativamente il tasso annuo di riacutizzazioni severe del 34% rispetto a UMEC/VI (95% IC: 22, 44;  $p < 0,001$ ).

#### Qualità della vita correlata alla salute

Elebrato Ellipta ( $p < 0,001$ ) ha migliorato significativamente la qualità della vita correlata alla salute (come misurato dal punteggio totale di St George questionario respiratorio [SGRQ]) sia nello studio FULFIL (settimana 24) quando confrontato con BUD / FOR (-2,2 unità; 95% IC: -3.5, -1.0) che nello studio IMPACT (settimana 52) quando confrontato con FF/VI (-1,8 unità; 95% IC: -2.4, -1.1) e UMEC/VI (-1,8 unità; 95% IC: -2.6, -1.0).

Una percentuale maggiore di pazienti che hanno ricevuto Elebrato Ellipta ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio totale SGRQ nello studio FULFIL alla settimana 24 rispetto a BUD / FOR (50% e 41% rispettivamente), l'odds ratio di risposta vs non-risposta (OR) (1,41; 95% IC: 1,16, 1,70) e nello studio IMPACT alla settimana 52 rispetto a FF/VI e UMEC/VI (42%, 34% e 34% rispettivamente), OR vs FF/VI (1,41; 95% IC:1,29, 1,55) e OR vs UMEC/VI (1,41; 95% IC: 1,26, 1,57); tutti i trattamenti di confronto sono risultati statisticamente significativi ( $p < 0.001$ ).

Nello studio FULFIL, la proporzione di pazienti che erano CAT responders (definita come 2 unità al di sotto della linea di base o inferiore) alla settimana 24, era significativamente più elevata ( $p < 0,001$ ) per i pazienti trattati con Elebrato Ellipta rispetto a BUD / FOR (53% vs 45%; OR 1,44; 95% IC: 1,19, 1,75). Nello studio IMPACT, la proporzione di pazienti che erano CAT responders alla settimana 52 era significativamente più elevata ( $p < 0,001$ ) per i pazienti trattati con Elebrato Ellipta (42%) rispetto a FF/VI (37%; OR 1,24; 95% IC: 1,14, 1,36) e UMEC/VI (36%; OR 1,28; 95% IC: 1,15, 1,43).

#### *Sollievo dai sintomi*

La dispnea è stata misurata utilizzando il punteggio focale del Transition Dyspnoea Index (TDI) alla settimana 24 nello studio FULFIL e alla settimana 52 nello studio IMPACT (un sottogruppo di pazienti,  $n = 5.058$ ). Nello studio FULFIL la percentuale di responders conforme al TDI (definita come almeno 1 unità) era significativamente più alta ( $p < 0,001$ ) per Elebrato Ellipta in confronto a BUD / FOR (61% vs 51%; OR 1,61; 95% IC: 1,33, 1,95). Anche nello studio IMPACT, la percentuale di responders era significativamente più alta ( $p < 0,001$ ) per Elebrato Ellipta (36%) rispetto a FF/VI (29%; OR 1,36; 95% IC: 1,19, 1,55) e UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95% IC: 1,13, 1,57).

Nello studio FULFIL, Elebrato Ellipta ha migliorato i sintomi giornalieri della BPCO in base alla valutazione con E-RS: punteggio totale di COPD, rispetto a BUD / FOR (diminuzione  $\geq 2$  unità dalla baseline). La percentuale di responders durante le settimane 21-24 era significativamente più elevata ( $p < 0,001$ ) per i pazienti trattati con Elebrato Ellipta rispetto a BUD / FOR (47% e 37%, rispettivamente; OR 1,59; 95% IC: 1,30, 1,94).

#### *Uso di medicinali di salvataggio*

Nello studio FULFIL, Elebrato Ellipta ha ridotto significativamente ( $p < 0,001$ ) l'uso del medicinale di salvataggio tra le settimane 1-24 in confronto a BUD / FOR (differenza di trattamento: - 0,2 occasioni al giorno; 95% IC: -0,3, -0,1).

Nello studio IMPACT, Elebrato Ellipta ha ridotto significativamente ( $p < 0,001$ ) l'uso del farmaco di salvataggio (occasioni al giorno) ad ogni periodo di tempo di 4 settimane rispetto a FF/VI e UMEC/VI. Alle settimane 49-52, la differenza di trattamento era 0,28 (95% CI: -0,37, -0,19) quando confrontato con FF/VI e -0,30 (95% CI: -0,41, -0,19) con UMEC/VI.

#### *Risvegli notturni*

Nello studio IMPACT, Elebrato Ellipta ha statisticamente significativamente ridotto il numero medio di risvegli notturni dovuti alla BPCO rispetto a FF/VI (-0,05; 95% IC: -0,08, -0,01;  $p = 0,005$ ) e con UMEC/VI (-0,10; 95% IC: -0,14, -0,05;  $p < 0,001$ ) alle settimane da 49 a 52. Riduzioni significative sono state osservate in tutti gli altri timepoints per UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) e per tutti tranne due timepoints per FF/VI ( $p \leq 0,021$ ).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Elebrato Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo sono stati somministrati in associazione per via inalatoria in una singola inalazione in soggetti sani, la farmacocinetica di ciascun componente è stata simile a quella osservata quando ciascuna sostanza attiva era somministrata come associazione di fluticasone furoato/vilanterolo o come un'associazione di umeclidinio/vilanterolo o come umeclidinio in monoterapia.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione per FF/UMEC/VI sono state condotte utilizzando un dataset di PK combinate dai tre studi di fase III in 821 soggetti con BPCO. I livelli sistemici del farmaco (stato stazionario  $C_{max}$  e AUC) di FF, UMEC e VI dopo una singola inalazione di FF/UMEC/VI (associazione tripla) rientravano all'interno dell'intervallo osservato dopo inalazione di FF/VI + UMEC con doppio inalatore, delle combinazioni doppie (FF/VI e UMEC/VI) e dopo singole inalazioni individuali (FF, UMEC e VI). L'analisi covariata ha mostrato maggiore clearance apparente di FF (42%) quando si confrontano FF/VI con FF/UMEC/VI; tuttavia, questo non è considerato clinicamente rilevante.

### Assorbimento

#### *Fluticasone furoato*

Dopo somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo in volontari sani, la  $C_{max}$  di fluticasone furoato si è osservata a 15 minuti. La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato quando somministrato come fluticasone furoato/vilanterolo per inalazione era del 15,2% della dose, principalmente come conseguenza dell'assorbimento della porzione di dose inalata che ha raggiunto il polmone, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di fluticasone/vilanterolo per via inalatoria, lo steady state è stato raggiunto entro 6 giorni con un accumulo fino a 1,6 volte.

#### *Umeclidinio*

Dopo somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo in volontari sani, la  $C_{max}$  di umeclidinio si è osservata a 5 minuti. La biodisponibilità assoluta di umeclidinio inalato era in media il 13% della dose, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di umeclidinio per via inalatoria, lo steady state è stato raggiunto entro 7-10 giorni con un accumulo da 1,5 a 2 volte.

#### *Vilanterolo*

Dopo somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo in volontari sani, la  $C_{max}$  di vilanterolo si è osservata a 7 minuti. La biodisponibilità assoluta di vilanterolo per via inalatoria è stata del 27%, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di umeclidinio/vilanterolo inalato, lo steady state è stato raggiunto entro 6 giorni con un accumulo fino a 1,5 volte.

### Distribuzione

#### *Fluticasone furoato*

Dopo somministrazione di fluticasone furoato per via endovenosa a volontari sani, il volume medio di distribuzione allo steady state è di 661 litri. Il fluticasone furoato ha una bassa associazione con i globuli rossi. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato alto, in media > 99,6%.

#### *Umeclidinio*

Dopo somministrazione per via endovenosa di umeclidinio in volontari sani, il volume medio di distribuzione è di 86 litri. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato, in media, dell'89%.

### *Vilanterolo*

Dopo somministrazione endovenosa di vilanterolo in volontari sani, il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 165 litri. Il vilanterolo ha una bassa associazione con i globuli rossi. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato, in media, del 94%.

### Biotrasformazione

#### *Fluticasone furoato*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che fluticasone furoato viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato del trasportatore glicoproteina-P (P-gp). La principale via metabolica per il fluticasone furoato è l'idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotiato a metaboliti con attività corticosteroidica significativamente ridotta. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

#### *Umeclidinio*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che umeclidinio viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 2D6 (CYP2D6) ed è un substrato del trasportatore glicoproteina-P (P-gp). Le vie metaboliche principali per umeclidinio sono l'ossidazione (idrossilazione, O-dealchilazione) seguita da coniugazione (glucuronidazione, ecc), che producono una serie di metaboliti con ridotta attività farmacologica o per i quali non è stata stabilita l'attività farmacologica. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

### *Vilanterolo*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che vilanterolo viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato del trasportatore glicoproteina-P (P-gp). Le vie metaboliche principali per il vilanterolo sono O-dealchilazione che produce una serie di metaboliti con un'attività beta<sub>1</sub>- e beta<sub>2</sub>- agonista adrenergica significativamente ridotta. I profili metabolici plasmatici dopo somministrazione orale di vilanterolo in uno studio con radiomarcatore nell'uomo sono stati coerenti con l'elevato metabolismo di primo passaggio. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

### Eliminazione

#### *Fluticasone furoato*

L'emivita plasmatica apparente di eliminazione di fluticasone furoato dopo somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, di 24 ore. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita nella fase di eliminazione era in media di 15,1 ore. La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa è stata pari a 65,4 litri/ora. L'escrezione urinaria rappresenta approssimativamente il 2% della dose somministrata per via endovenosa.

In seguito a somministrazione orale il fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata eliminata con le urine.

#### *Umeclidinio*

L'emivita plasmatica di eliminazione di umeclidinio dopo somministrazione per via inalatoria per 10 giorni è stata in media di 19 ore, con una percentuale dal 3% al 4% di sostanza attiva immodificata escretata nell'urina allo stato stazionario. La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa è stata pari a 151 litri/ora. Dopo somministrazione endovenosa, circa il 58% della dose marcata somministrata è stata escretata nelle feci e circa il 22% della dose marcata somministrata è stata escretata nelle urine. L'escrezione del materiale correlato al farmaco nelle feci dopo somministrazione endovenosa è indice della secrezione biliare. Dopo somministrazione orale, il 92% della dose marcata somministrata è stata escretata principalmente nelle feci. Meno dell'1% della dose somministrata per via orale (1% della radioattività rilevata) è stata escretata nelle urine, suggerendo un assorbimento trascurabile dopo somministrazione orale.



### *Vilanterolo*

L'emivita plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria per 10 giorni è stata in media 11 ore. La clearance plasmatica di vilanterolo dopo somministrazione endovenosa era di 108 litri/ora. Dopo somministrazione orale di vilanterolo radiomarcato, il 70% della dose radiomarcata è stata escreta nelle urine e il 30% nelle feci. L'eliminazione primaria di vilanterolo è per via metabolica seguita da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Gli effetti dell'età sulle farmacocinetiche di fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo sono stati valutati nella popolazione coinvolta nell'analisi farmacocinetica. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti che richiedano un aggiustamento della dose.

#### *Compromissione renale*

L'effetto di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo non è stato valutato in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, gli studi condotti con fluticasone furoato/vilanterolo e umeclidinio/vilanterolo non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a fluticasone furoato, umeclidinio o vilanterolo. Sono stati condotti studi di legame con le proteine *in vitro* su soggetti con compromissione renale severa e su volontari sani, senza riscontro di alcuna evidenza clinicamente significativa di alterazione del legame con le proteine.

Non sono stati studiati gli effetti sull'emodialisi.

#### *Compromissione epatica*

L'effetto di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, sono stati condotti studi su popolazioni simili con fluticasone furoato/vilanterolo e umeclidinio/vilanterolo.

La componente fluticasone furoato/vilanterolo di Elebrato Ellipta è stata valutata in pazienti con tutti gli stadi di gravità di compromissione epatica (Classe A, B o C del Child-Pugh). Per il fluticasone furoato i pazienti con compromissione epatica moderata hanno mostrato un'esposizione sistemica fino a tre volte più elevata (FF 184 microgrammi); dunque i pazienti con compromissione epatica severa hanno ricevuto metà della dose (FF 92 microgrammi). A questa dose non sono stati osservati effetti sull'esposizione sistemica. Dunque si consiglia cautela nella compromissione epatica da moderata a severa, ma non è raccomandato uno specifico aggiustamento della dose in base alla funzionalità epatica. Non c'è stato un incremento significativo nell'esposizione sistemica di vilanterolo.

I pazienti con compromissione epatica moderata non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio o a vilanterolo ( $C_{max}$  e AUC). Umeclidinio non è stato valutato nei pazienti con compromissione epatica severa.

*Altre popolazioni speciali* Nell'analisi farmacocinetica di popolazione sono stati inoltre valutati gli effetti di etnia, sesso e peso sulla farmacocinetica di fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo.

In 113 soggetti dell'Est asiatico con BPCO (Giapponesi e con Patrimonio Est-asiatico) che hanno ricevuto FF/UMEC/VI tramite inalatore singolo (27% dei soggetti), le stime della  $AUC_{(ss)}$  sono state in media più alte del 30% rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, questi più alti livelli di esposizioni sistemiche rimangono sotto la soglia per la riduzione di cortisolo nel siero e nelle urine indotta da FF e non sono considerati clinicamente rilevanti. Non vi è stato alcun effetto dell'etnia sui parametri di farmacocinetica di umeclidinio o vilanterolo nei soggetti con BPCO.

A seguito di esposizione sistemica a fluticasone furoato, umeclidinio o vilanterolo non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti che richiedano aggiustamento del dosaggio sulla base dell'etnia, del sesso o del peso.

Per quanto riguarda le altre caratteristiche dei pazienti, uno studio condotto su metabolizzatori lenti del CYP2D6 non ha dimostrato alcuna evidenza di un effetto clinicamente significativo del polimorfismo genetico del CYP2D6 sull'esposizione sistemica a umeclidinio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato, umeclidinio o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati a glucocorticoidi, antagonisti del recettore muscarinico o beta<sub>2</sub>-agonisti. La somministrazione dell'associazione di fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo nei cani non ha comportato alcuna nuova tossicità significativa o alcuna esacerbazione significativa rispetto a quanto atteso in conseguenza dell'esposizione a fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo da soli.

#### Genotossicità e cancerogenicità

##### *Fluticasone furoato*

Fluticasone furoato non si è dimostrato genotossico in una batteria standard di studi e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in topi o ratti con esposizioni pari a 1,4- o 2,9- volte superiori rispettivamente, a quelle osservate nell'uomo alla dose giornaliera di 92 microgrammi di fluticasone furoato, sulla base dell'AUC.

##### *Umeclidinio*

Umeclidinio non è risultato genotossico in una batteria standard di studi e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in topi o ratti a livelli di esposizione rispettivamente  $\geq 20$  o  $\geq 17$  volte l'esposizione clinica nell'uomo alla dose giornaliera di 55 microgrammi di umeclidinio, in base alla AUC.

##### *Vilanterolo*

Vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e acido trifenilacetico non si sono dimostrati genotossici, indicando che vilanterolo (come trifenatato) non presenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze relative ad altri beta<sub>2</sub>-agonisti, in studi di inalazione per tutta la vita vilanterolo trifenatato ha causato effetti proliferativi nel ratto femmina e nel tratto riproduttivo del topo e nella ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti rispettivamente ad esposizioni di 0,9 o 22 volte superiori a quella clinica nell'uomo alla dose giornaliera di 22 microgrammi di vilanterolo, in base alla AUC.

#### Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Fluticasone furoato, umeclidinio, vilanterolo non presentano alcun effetto avverso sulla fertilità di maschi o femmine nei ratti.

##### *Fluticasone furoato*

Fluticasone furoato non ha mostrato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti ad una esposizione di 6,6 volte superiore a quella clinica nell'uomo alla dose giornaliera di 92 microgrammi, sulla base dell'AUC. Fluticasone furoato non ha mostrato effetti avversi sullo sviluppo pre- o post- natale nei ratti.

##### *Umeclidinio*

Umeclidinio non ha mostrato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. In uno studio pre- e post-natale, la somministrazione sottocutanea di umeclidinio in ratti ha provocato un minore aumento del peso

corporeo materno e minor consumo di cibo e una leggera diminuzione del peso corporeo pre-svezzamento dei cuccioli femmina osservato alla dose di 180 microgrammi/kg al giorno (circa 61 volte maggiore dell'esposizione clinica nell'uomo alla dose giornaliera di 55 microgrammi, in base alla AUC).

#### *Vilanterolo*

Vilanterolo non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta<sub>2</sub> agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti sull'uomo a esposizioni 62 volte superiori dell'esposizione clinica nell'uomo alla dose giornaliera di 22 microgrammi, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo non ha avuto effetti avversi sullo sviluppo pre-e post-natale nei ratti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Validità dopo l'apertura del vassoio: 6 settimane

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

Se conservato in frigorifero, consentire all'inalatore di ritornare a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Tenere l'inalatore all'interno del vassoio sigillato al fine di proteggere dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima del primo utilizzo.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

L'inalatore Ellipta è costituito da un corpo grigio chiaro, un coperchio per il boccaglio di colore beige ed un contatore di dosi, imballato in un vassoio di alluminio laminato contenente una bustina di gel di silice deumidificante. Il contenitore è sigillato con una copertura rimovibile di alluminio.

L'inalatore è un dispositivo multi-componente composto da polipropilene, polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

L'inalatore contiene due strisce di blister in fogli di alluminio laminato che contengono un totale di 14 o 30 dosi (riserva per 14 o 30 giorni). Ogni blister in una striscia contiene fluticasone furoato, ogni blister nell'altra striscia contiene umeclidinio (come bromuro) e vilanterolo (come trifrenatato).

Confezioni da 1 inalatore con 14 o 30 dosi.  
Confezione multipla contenente 90 (3 inalatori da 30) dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con l'acqua senza deglutire.

L'inalatore è imballato in un vassoio contenente una bustina deumidificante per ridurre l'umidità. La bustina deumidificante deve essere gettata via e non deve essere aperta, ingerita o inalata. I pazienti devono essere avvisati di non aprire il vassoio finché non sono pronti per inalare la dose.

L'inalatore sarà nella posizione 'chiuso' quando viene tirato fuori per la prima volta dal vassoio sigillato. La data di "eliminare entro" dell'inalatore deve essere scritta sull'etichetta e sulla confezione nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data, l'inalatore non può più essere utilizzato. Il vassoio può essere gettato dopo la prima apertura.

Se il coperchio dell'inalatore viene aperto e chiuso senza inalare il medicinale, la dose verrà persa. La dose persa verrà mantenuta saldamente all'interno dell'inalatore, ma non sarà più disponibile per l'inalazione.

Non è possibile assumere accidentalmente una dose extra o una dose doppia in una sola inalazione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublino 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1237/001  
EU/1/17/1237/002  
EU/1/17/1237/003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 Novembre 2017  
Data del rinnovo più recente: 15 Luglio 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).