



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2805-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 27 de Marzo de 2019

**Referencia:** EX-2018-65273648-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-65273648-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRELEGY ELLIPTA / UMECLIDINIO – VILANTEROL – FLUTICASONA FUROATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR / 62,5 mcg – 25 mcg – 100 mcg, aprobada por Certificado N° 58.827.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRELEGY ELLIPTA / UMECLIDINIO – VILANTEROL – FLUTICASONA FUROATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR / 62,5 mcg – 25 mcg – 100 mcg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-10480454-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-10482595-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.827, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-65273648-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.03.27 11:40:57 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.03.27 11:41:35 -0300'

**TRELEGY Ellipta**  
**FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg**  
**UMECLIDINIO 55 mcg**  
**VILANTEROL 22 mcg**  
**Polvo para inhalar**

Venta Bajo Receta

Industria Reino Unido

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada dosis de TRELEGY Ellipta contiene:

-Blister de Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona micronizado<sup>1</sup> 100,0 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

-Blister de Umeclidinio/Vilanterol

Bromuro de umeclidinio micronizado<sup>1</sup> 74,2 mcg<sup>2</sup>; trifenatato de vilanterol micronizado<sup>1</sup> 40 mcg<sup>3</sup>; estearato de magnesio 75 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

<sup>1</sup>La cantidad de furoato de fluticasona añadida puede ajustarse para reflejar la pureza asignada del fármaco de entrada.

<sup>2</sup>74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio son equivalentes a 62,5 microgramos de umeclidinium (catión libre). La cantidad de bromuro de umeclidinio puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

<sup>3</sup>40 microgramos de trifenatato de vilanterol son equivalentes a 25 microgramos de vilanterol (base libre). La cantidad de trifenatato de vilanterol puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluyendo triple combinación con corticoides (Código ATC: R03AL08).

**INDICACIONES**

TRELEGY Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada o con la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacodinámicas**).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

*Mecanismo de acción*

Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol es una combinación de un corticosteroide inhalado sintético, un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada y un agonista beta-adrenérgico de acción prolongada (ICS/LAMA/LABA). Tras la inhalación oral, umeclidinio y vilanterol actúan localmente en las vías respiratorias para producir broncodilatación por diferentes mecanismos de acción y furoato de fluticasona reduce la inflamación.

*Furoato de fluticasona*

Furoato de fluticasona es un corticosteroide con una potente actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas de la EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acción sobre múltiples tipos de células (por ejemplo, eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y sobre mediadores involucrados en la inflamación (por ejemplo, citoquinas y quimioquinas).

*Umeclidinio*

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

IR 2019-00490493-APN-DGMA/ANMAT  
 GlaxoSmithKline S.A.  
 Claudia A. Scasserra  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 15464  
 PODERADA  
 Página 26 de 32

### *Vilanterol*

Vilanterol es un agonista selectivo de receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgico de acción prolongada (LABA). El efecto farmacológico de los fármacos agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, incluido vilanterol, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación de la adenosin trifosfato (ATP) a adenosin monofosfato- 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles de AMP cíclico produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Electrofisiología cardíaca*

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT en un estudio exhaustivo QT (TQT). Los estudios TQT para FF/VI y umeclidinio/vilanterol (UMEC/VI) no mostraron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QT a las dosis clínicas de FF, UMEC y VI. No se observaron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QTc tras la revisión centralizada de los electrocardiogramas de 911 sujetos con EPOC expuestos a furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol durante un periodo de hasta 24 semanas o en el subgrupo de 210 sujetos expuestos durante un periodo de hasta 52 semanas.

#### Eficacia clínica

La eficacia clínica de TRELEGY Eliipta (92/55/22 microgramos), administrado una vez al día, ha sido evaluada en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC en dos estudios controlados con el comparador activo y en un estudio de no inferioridad. Los tres estudios fueron estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego que incluyeron pacientes sintomáticos con una puntuación al Cuestionario de Evaluación de la EPOC (CAT, por sus siglas en inglés)  $\geq 10$  y en tratamiento de mantenimiento de la EPOC durante al menos tres meses antes de ingresar en el estudio.

FULFIL (CTT116853) fue un estudio de 24 semanas (N=1.810), con una extensión de hasta 52 semanas en un subgrupo de sujetos (n=430), que compara TRELEGY Eliipta (92/55/22 microgramos) con budesonida/formoterol 400/12 microgramos (BUD/FOR) administrado dos veces al día. Durante la selección, el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador fue del 45% y un 65% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbación moderada/grave el año anterior.

IMPACT (CTT116855) fue un estudio de 52 semanas (N=10.355) que comparaba TRELEGY Eliipta (92/55/22 microgramos) con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos (FF/VI) y umeclidinio/vilanterol 55/22 microgramos (UMEC/VI). Durante la selección, el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador fue del 46% y más del 99% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas/graves el año anterior.

Al comienzo del estudio, las combinaciones de medicamentos más comunes para la EPOC registradas en los estudios FULFIL e IMPACT fueron ICS + LABA + LAMA (28%, 34% respectivamente), ICS + LABA (29%, 26% respectivamente), LAMA + LABA (10%, 8% respectivamente) y LAMA (9%, 7% respectivamente). Estos pacientes podían haber estado tomando también otros medicamentos para la EPOC (por ejemplo, mucolíticos o antagonistas de los receptores de leucotrienos).

El estudio 200812 fue un estudio de no inferioridad de 24 semanas (N=1.055) que comparaba TRELEGY Eliipta (92/55/22 microgramos) con FF/VI (92/22 microgramos) + UMEC (55 microgramos), administrados de forma conjunta una vez al día como terapia de varios inhaladores en pacientes con antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves durante los 12 meses anteriores.

#### *Función pulmonar*

En el estudio FULFIL los efectos broncodilatadores con TRELEGY Eliipta fueron evidentes en el primer día de tratamiento y se mantuvieron durante el periodo de tratamiento de 24 semanas (los cambios de FEV<sub>1</sub> desde el valor basal fueron de 90-222 ml el día 1 y de 160-339 ml en la semana 24). TRELEGY Eliipta mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ) la función pulmonar (definida como cambio medio desde los valores basales del FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la semana 24) (ver Tabla 1) y la mejora se mantuvo en el subgrupo de pacientes que continuaron el tratamiento hasta la semana 52.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scarserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA N.P. 16464  
APODERADA

IF-2019-66190468-APN-DGAMA/NM/AT  
Página 2 de 23

**Tabla 1. Variable de la función pulmonar en FULFIL**

	TRELEGY Ellipta (N=911)	BUD/FOR (N=899)	Diferencia entre tratamientos (95% IC)
			Comparación con BUD/FOR
FEV <sub>1</sub> valle (L) en la semana 24, cambio medio LS respecto a los valores basales (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV<sub>1</sub>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L= litros; LS= mínimos cuadrados; SE= error estándar; N=número de población por intención de tratar; IC= intervalo de confianza; <sup>a</sup> Diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR observada también en los otros puntos de tiempo evaluados (semana 2, 4 y 12).

En el estudio IMPACT, TRELEGY Ellipta mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ) la función pulmonar cuando se comparaba con FF/VI y UMEC/VI durante un periodo de 52 semanas (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Variable de la función pulmonar en IMPACT**

	TRELEGY Ellipta (N=4,151)	FF/VI (N=4,134)	UMEC/VI (N=2,070)	Diferencia entre tratamientos (95% IC)	
				Comparación TRELEGY vs. FF/VI	Comparación TRELEGY vs. UMEC/VI
FEV <sub>1</sub> valle (L) en la semana 52, cambio medio LS respecto a los valores basales (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>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L= litros; LS= mínimos cuadrados; SE= error estándar; N=número de población por intención de tratar; IC= intervalo de confianza; <sup>a</sup> Diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. FF/VI y FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI observada también en los otros puntos de tiempo evaluados (semana 4, 16, 28 y 40).

En el estudio 200812 TRELEGY Ellipta fue no inferior comparado con FF/VI+UMEC, administrado con dos inhaladores, en la mejora desde los valores basales del FEV<sub>1</sub> valle en la semana 24. El margen predefinido de no inferioridad fue de 50 ml.

#### Exacerbaciones

En el estudio IMPACT de 52 semanas, TRELEGY Ellipta redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves un 15% (95% IC: 10, 20) comparado con FF/VI (tasa; 0,91 vs 1,07 acontecimientos por paciente año) y un 25% (95% IC: 19, 30) comparado con UMEC/VI (tasa; 0,91 vs 1,21 acontecimientos por paciente año). En el estudio FULFIL, en base a los datos hasta 24 semanas, TRELEGY Ellipta redujo significativamente ( $p = 0,002$ ) la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves un 35% (95% IC: 14, 51) comparado con BUD/FOR.

En el estudio IMPACT, TRELEGY Ellipta prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave y redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el riesgo de exacerbación moderada/grave, medido como tiempo hasta la primera exacerbación, en comparación con FF/VI (14,8%; 95% IC: 9,3, 19,9) y con UMEC/VI (16,0%; 95% IC: 9,4, 22,1). En el estudio FULFIL, TRELEGY Ellipta redujo significativamente el riesgo de exacerbación moderada/grave, comparado con BUD/FOR durante 24 semanas (33%; 95% IC: 12, 48;  $p = 0,004$ ).

En el estudio IMPACT, el tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo la tasa anual de exacerbaciones graves (es decir, que requieren hospitalización o resultan en una muerte) en un 13% comparado con FF/VI (95% IC: -1,24;  $p = 0,064$ ). El tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones graves en un 34% comparado con UMEC/VI (95% IC: 22, 44;  $p < 0,001$ ).

#### Calidad de Vida Relacionada con la Salud

TRELEGY Ellipta mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ) la calidad de Vida Relacionada con la Salud (medida mediante la puntuación total del cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) en ambos estudios, FULFIL (semana 24) cuando se compara con BUD/FOR (-2,2 unidades; 95% IC: -3,5, -1,0) e IMPACT (semana 52) cuando se compara con FF/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,4, -1,1) y con UMEC/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,6, -1,0).

Un porcentaje mayor de pacientes que recibieron TRELEGY Eliipta respondieron con una mejora clínicamente significativa en la puntuación total del SGRQ en el estudio FULFIL en la semana 24 en comparación con BUD/FOR (50% y 41%, respectivamente), (odds ratios (OR) de respuesta vs no respuesta 1,41; 95% IC: 1,16, 1,70) y en el estudio IMPACT en la semana 52 en comparación con FF/VI y UMEC/VI (42%, 34% y 34%, respectivamente), (OR vs FF/VI 1,41; 95% IC: 1,29, 1,55 y OR vs UMEC/VI 1,41; 95% IC: 1,26, 1,57); donde todas las comparaciones entre tratamientos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

En el estudio FULFIL, la proporción de pacientes que fueron respondedores al CAT (definido como dos unidades por debajo de valores basales o menores) en la semana 24, fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en pacientes tratados con TRELEGY Eliipta en comparación con BUD/FOR (53% vs 45%; OR 1,44; 95% IC: 1,19, 1,75). En el estudio IMPACT, la proporción de pacientes que fueron respondedores al CAT en la semana 52, fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en pacientes tratados con TRELEGY Eliipta (42%) en comparación con FF/VI (37%; OR 1,24; 95% IC: 1,14, 1,36) y UMEC/VI (36%; OR 1,28; 95% IC: 1,15, 1,43).

#### *Alivio de los síntomas*

La dificultad para respirar fue medida usando la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (TDI, por sus siglas en inglés) en la semana 24 para el estudio FULFIL y en la semana 52 para el estudio IMPACT (subgrupo de pacientes,  $n=5.058$ ). En el estudio FULFIL la proporción de respondedores de acuerdo a TDI (definido como al menos 1 unidad), fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) para TRELEGY Eliipta en comparación con BUD/FOR (61% vs 51%; OR 1,61; 95% IC: 1,33, 1,95). En el estudio IMPACT la proporción de respondedores también fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) para TRELEGY Eliipta (36%) en comparación con FF/VI (29%; OR 1,36; 95% IC: 1,19, 1,55) y UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95% IC: 1,13, 1,57).

En el estudio FULFIL, TRELEGY Eliipta mejoró los síntomas diarios de la EPOC evaluados mediante la escala E-RS: puntuación total EPOC, comparado con BUD/FOR (disminución de  $\geq 2$  unidades desde la línea base). La proporción de respondedores durante las semanas 21-24 fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) para pacientes tratados con TRELEGY Eliipta en comparación con BUD/FOR (47% vs 37% respectivamente; OR 1,59; 95% IC: 1,30, 1,94).

#### *Uso de medicación de rescate*

En el estudio FULFIL, TRELEGY Eliipta redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el uso de medicación de rescate entre las semanas 1-24 en comparación con BUD/FOR (diferencia entre tratamientos: -0,2 aplicaciones por día; 95% IC: -0,3, -0,1).

En el estudio IMPACT, TRELEGY Eliipta redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el uso de medicación de rescate (aplicaciones por día) en cada uno de los periodos de 4 semanas en comparación con FF/VI y UMEC/VI. En las semanas 49-52, la diferencia entre tratamientos fue de -0,28 (95% IC: -0,37, -0,19) cuando se compara con FF/VI y -0,30 (95% IC: -0,41, -0,19) con UMEC/VI.

#### *Despertares nocturnos*

En el estudio IMPACT, TRELEGY Eliipta redujo de forma estadísticamente significativa la media del número de despertares nocturnos debido a la EPOC en comparación con FF/VI (-0,05; 95% IC: -0,08, -0,01;  $p=0,005$ ) y con UMEC/VI (-0,10; 95% IC: -0,14, -0,05;  $p < 0,001$ ) entre las semanas 49 y 52. Se observaron reducciones significativas a lo largo del resto de puntos de tiempo para UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) y para todos a excepción de dos puntos de tiempo para FF/VI ( $p \leq 0,021$ ).

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TRELEGY Eliipta en todos los grupos de la población pediátrica en EPOC (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### *Propiedades farmacocinéticas*

Cuando se administra furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol en combinación por vía inhalatoria desde un único inhalador a sujetos sanos, la farmacocinética de cada componente fue similar a aquellas observadas cuando cada sustancia activa era administrada ya sea como la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol o como la combinación de umeclidinio/vilanterol o como umeclidinio en monoterapia. Fueron llevados a cabo análisis farmacocinéticos de población de FF/UMEC/VI en 821 pacientes con EPOC, usando un conjunto de datos farmacocinéticos combinados de los tres estudios clínicos de fase III. Niveles sistémicos de fármaco de FF, UMEC y VI (estado estacionario de C<sub>max</sub> y AUC) tras la

IP-2019-00490493-APN-DGAMA/ANMAT  
Página 4 de 23

administración de FF/UMEC/VI en un inhalador (triple combinación) estuvieron en el rango de aquellos observados con FF/VI+UMEC con dos inhaladores, las combinaciones dobles (FF/VI y UMEC/VI) así como con los inhaladores individuales (FF, UMEC y VI).

Un análisis de la covarianza mostró un aclaramiento aparente superior para FF (42%) cuando se compara FF/VI con FF/UMEC/VI; sin embargo, no se considera clínicamente relevante.

#### Absorción

##### Furoato de fluticasona

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de furoato de fluticasona se alcanzó a los 15 minutos.

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administra como furoato de fluticasona/vilanterol por vía inhalatoria fue de 15,2%, principalmente por la absorción de la fracción inhalada de la dosis distribuida al pulmón, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó a los 6 días con una acumulación de 1,6 veces.

##### Umeclidinio

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de umeclidinio se alcanzó a los 5 minutos. La biodisponibilidad absoluta de umeclidinio administrado por vía inhalatoria fue en promedio del 13%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio inhalado, el estado estacionario se alcanzó entre los días 7 y 10, con una acumulación de 1,5 a 2 veces.

##### Vilanterol

Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de vilanterol se alcanzó a los 7 minutos. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol administrado por vía inhalatoria fue del 27%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio/vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó a los 6 días, con una acumulación de 1,5 veces.

#### Distribución

##### Furoato de fluticasona

Tras la administración intravenosa de furoato de fluticasona a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 661 litros. Furoato de fluticasona tiene una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de furoato de fluticasona en plasma humano fue alta, con un promedio >99,6%.

##### Umeclidinio

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

##### Vilanterol

Tras la administración intravenosa de vilanterol a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 165 litros. Vilanterol tiene una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano fue en promedio de 94%.

#### Metabolismo

##### Furoato de fluticasona

Estudios *in vitro* muestran que el furoato de fluticasona se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato del transportador P-gp. La principal ruta metabólica de furoato de fluticasona es la hidrólisis del grupo carbotiato S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

##### Umeclidinio

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

##### Vilanterol

Estudios *in vitro* muestran que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato del transportador P-gp. Las principales rutas metabólicas de vilanterol son la

O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad beta<sub>1</sub>- y beta<sub>2</sub> agonista adrenérgico reducida de forma significativa. Los perfiles de metabolismo plasmático tras la administración oral de vilanterol en estudios humanos de radiomarcaje fueron consistentes con un alto metabolismo de primer paso. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

#### Eliminación

##### Furoato de fluticasona

La vida media plasmática aparente de eliminación de furoato de fluticasona tras una administración inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue, en promedio, 24 horas. Tras la administración intravenosa, la fase de semivida plasmática de eliminación fue en promedio 15,1 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 65,4 litros/hora. La excreción urinaria representó aproximadamente el 2% de la dosis intravenosa administrada.

Tras la administración oral, furoato de fluticasona se eliminó en humanos principalmente mediante metabolismo a través de metabolitos que se excretan casi exclusivamente en las heces, con <1% de la dosis radioactiva recuperada eliminada en la orina.

##### Umeclidinio

La vida media plasmática de eliminación de umeclidinio tras una administración inhalada durante 10 días fue, en promedio, 19 horas, con un 3% a un 4% de sustancia activa excretada sin cambios en orina en estado estacionario. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 58% de la dosis administrada con radiomarcadores fue excretada en las heces y aproximadamente el 22% de la dosis administrada con radiomarcadores fue excretada en orina. La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosis administrada por vía intravenosa indica secreción biliar. Tras la administración oral, el 92% de la dosis administrada con radiomarcadores fue eliminada principalmente por las heces. Menos del 1% de la dosis oral administrada (1% de la dosis radiactiva recuperada) fue excretada en orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras la administración oral.

##### Vilanterol

La vida media plasmática de eliminación de vilanterol tras una administración inhalada durante 10 días fue, en promedio, 11 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de vilanterol fue de 108 litros/hora. Tras la administración oral de vilanterol radiomarcado, el 70% del radiomarcado fue excretado en orina y el 30% en heces. La principal vía de eliminación de vilanterol fue por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol fueron evaluados en el análisis farmacocinético de población.

No se observaron efectos clínicamente relevantes que requieran ajuste de dosis.

##### Insuficiencia renal

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos con insuficiencia renal. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol que mostraron que no había evidencia de aumento en la exposición sistémica de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol. Se llevaron a cabo estudios *in vitro* de unión a proteínas entre sujetos con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos, y no se observó evidencia clínicamente significativa de alteración en la unión a proteínas.

No se han estudiado los efectos en hemodiálisis.

##### Insuficiencia hepática

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos con insuficiencia hepática. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol.

El componente furoato de fluticasona/vilanterol de TRELEGY Elipta se evaluó en pacientes con todos los grados de gravedad de insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C). Se observó una exposición sistémica hasta tres veces mayor para furoato de fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática moderada (FF 184 microgramos); por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave recibieron la mitad de la dosis (FF 92 microgramos). A esta dosis no se observaron efectos en la exposición sistémica. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en casos de insuficiencia hepática de moderada a grave, pero no se recomienda un ajuste de dosis específico basado en la función hepática. No hubo un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol (C<sub>max</sub> y ABC). Umeclidinio no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.



### Otras poblaciones especiales

Se ha evaluado también en el análisis farmacocinético de población el efecto de la raza, género y peso en la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol.

En 113 sujetos del este asiático con EPOC (herencia japonesa y del este asiático), que recibieron FF/UMEC/VI en un único inhalador (27% de los sujetos), el ABC<sub>(ss)</sub> estimada de furoato de fluticasona fue en promedio un 30% superior en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, este aumento de exposición sistémica permanece por debajo del umbral de la reducción inducida por FF del cortisol en suero y orina y no se considera clínicamente relevante. No hubo efectos de raza en los parámetros farmacocinéticos de umeclidinio o vilanterol en sujetos con EPOC.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes, que requieran ajuste de dosis en base a la raza, género o peso en las exposiciones sistémicas con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol. En cuanto a otras características del paciente, un estudio con metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo del polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a umeclidinio.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### Posología

#### Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de TRELEGY Ellipta una vez al día, a la misma hora cada día.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis se debe administrar al día siguiente a la hora habitual.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. TRELEGY Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

##### Población pediátrica

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

### Forma de administración

TRELEGY Ellipta se administra solo por vía inhalatoria.

### Instrucciones de uso:

Las instrucciones de uso para el inhalador Ellipta de 30 dosis se muestra a continuación (30 días de tratamiento).

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

Cuando esté preparado para inhalar una dosis, abrir la tapa. No debe agitar el inhalador.

Deslizar la tapa hacia abajo completamente hasta oír un "clic". Ahora, el medicamento está listo para ser inhalado.

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

#### **b) Cómo inhalar el medicamento**

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

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

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

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

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

#### c) Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

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

Enjuagarse la boca con agua una vez utilizado el inhalador, no tragar.

Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como dolor en la boca o la garganta.

Para más información sobre cómo manipular el dispositivo, ver **Precauciones especiales**

#### CONTRAINDICACIONES

TRELEGY Ellipta está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### *Asma*

TRELEGY Ellipta no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que su uso no se ha estudiado en esta población de pacientes.

##### *No usar para tratamiento agudo*

No se dispone de evidencia clínica para apoyar el uso de TRELEGY Ellipta en el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo o para tratar las exacerbaciones agudas en la EPOC (por ejemplo, como terapia de rescate).

##### *Empeoramiento de la enfermedad*

El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas puede indicar un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con TRELEGY Ellipta, se debe realizar una re-evaluación del paciente y de la posología de tratamiento de la EPOC.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con TRELEGY Ellipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

##### *Broncoespasmo paradójico*

La administración de la dosis de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico con aparición inmediata de sibilancias y dificultad para respirar que puede poner en peligro la vida. Se debe interrumpir el tratamiento con TRELEGY Ellipta inmediatamente si se produce broncoespasmo paradójico. Se debe evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

##### *Efectos cardiovasculares*

Tras la administración de medicamentos antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluido umeclidinio y vilanterol respectivamente, se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia. Por lo tanto, TRELEGY Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o muy grave.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se debe monitorizar a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave que estén utilizando TRELEGY Ellipta por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

##### *Efectos sistémicos de los corticosteroides*

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral.

##### *Alteraciones visuales*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Claudia A. 5.2019-10890468-APN-DEMAN-NDM-AT  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1844  
 APODERADA  
 Página 8 de 23

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### *Enfermedades co-existentes*

Se debe utilizar TRELEGY Ellipta con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. TRELEGY Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

#### Actividad anticolinérgica

TRELEGY Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho para suspender TRELEGY Ellipta y que contacten inmediatamente a su médico si presentan alguno de estos signos o síntomas.

#### *Neumonía en pacientes con EPOC*

Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticosteroides inhalados.

Los médicos deben permanecer atentos ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

#### *Hipocaliemia*

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, lo que puede potencialmente producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico es por lo general transitoria, sin que se requiera suplementarlo.

A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con TRELEGY Ellipta efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia. Se debe tener precaución cuando se administra TRELEGY Ellipta con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocaliemia (ver **Interacciones**).

#### *Hiper glucemia*

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hiper glucemia transitoria en algunos pacientes. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol efectos clínicamente relevantes en la glucosa plasmática. Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol, lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Una vez iniciado el tratamiento con TRELEGY Ellipta, se debe monitorizar más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos.

#### *Excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

#### **Interacciones**

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a las dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación de la dosis.

#### *Interacción con betabloqueantes*

Los bloqueantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos como vilanterol. Si se requiere la administración de betabloqueantes, se deben considerar los betabloqueantes cardioselectivos, aunque se debe tener precaución durante el uso concomitante de ambos, betabloqueantes no selectivos y selectivos.

GlaxoSmithKline S.A.  
Claudia A. Scaramuzza  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18484  
APODERADA  
Página 9 de 23  
Página 9 de 12

#### *Interacción con inhibidores del CYP3A4*

Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido aclaramiento debido a un intenso metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se recomienda tener precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, medicamentos que contienen cobicistat), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, lo que puede ocasionar un aumento potencial de las reacciones adversas. Se debe evitar la administración conjunta, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides. Se realizó un estudio a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg, inhibidor potente del CYP3A4). La administración concomitante aumentó la media del  $ABC_{(0-24)}$  y  $C_{max}$  de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del  $ABC_{(0-1)}$  y  $C_{max}$  de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas beta<sub>2</sub> sobre el ritmo cardiaco o los niveles de potasio en sangre.

#### *Interacción con inhibidores del CYP2D6/polimorfismo del CYP2D6*

Umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el ABC o en la  $C_{max}$  de umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el ABC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la  $C_{max}$  del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

#### *Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P*

Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son sustratos del transportador de la glicoproteína-P (P-gp). Se ha estudiado en voluntarios sanos el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), inhibidor de la P-gp moderado, en la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol. No se ha observado ningún efecto de verapamilo sobre la  $C_{max}$  de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento de aproximadamente 1,4 veces en el ABC de umeclidinio sin efecto sobre el ABC de vilanterol. Basado en la magnitud de estos cambios, no se espera ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administren conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

#### *Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada*

No se ha estudiado la administración concomitante de TRELEGY Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar los efectos adversos (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **SOBREDOSIFICACIÓN**).

#### *Hipocaliemia*

El tratamiento concomitante de la hipocaliemia con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocaliémico provocado por los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, por lo tanto, se deben usar con precaución (ver **ADVERTENCIAS** Y **PRECAUCIONES**).

#### *Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad*

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides, antagonistas de los receptores muscarínicos o agonistas de receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. La administración combinada de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol a perros no conllevaba ninguna nueva toxicidad significativa o cualquier exacerbación importante de los resultados esperados asociados con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol solo.

#### *Genotoxicidad y carcinogenicidad*

Furoato de fluticasona

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasso  
CO-DIRECTORA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS H.P. 16454  
APODERADO  
E-2019-16490464-APN-DESA/ANMAT  
Página 10 de 23

Furoato de fluticasona no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios, ni carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones de 1,4 o 2,9 veces, respectivamente a la dosis diaria de 92 microgramos de furoato de fluticasona observada en humanos, basada en el ABC.

#### Umeclidinio

Umeclidinio no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios, ni carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratones o ratas a exposiciones  $\geq 20$  o  $\geq 17$  veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 55 microgramos de umeclidinio, respectivamente, basada en el ABC

#### Vilanterol

Vilanterol (como  $\alpha$ -fenilcinamato) y el ácido trifenílacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifenatato) no representa un peligro genotóxico para los humanos. De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas beta<sub>2</sub>, en los estudios de inhalación a tiempo real, vilanterol trifenatato produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 0,9 o 22 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 22 microgramos de vilanterol, respectivamente, en base al ABC.

#### Toxicidad reproductiva

Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol no tienen ningún efecto adverso sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

#### Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona no resultó teratogénico en ratas ni conejos, pero produjo retraso en el desarrollo en ratas y produjo abortos en conejos a dosis tóxicas para la madre. No se observaron efectos sobre el desarrollo en ratas expuestas a dosis aproximadamente 6,6 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 92 microgramos, basada en el ABC. Furoato de fluticasona no tiene efectos adversos en el desarrollo pre y post-natal en ratas.

#### Umeclidinio

Umeclidinio no resultó teratogénico en ratas o conejos. En un estudio pre y post-natal, la administración subcutánea de umeclidinio a ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y un ligero descenso del peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (aproximadamente 61 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 55 microgramos de umeclidinio, basada en el ABC).

#### Vilanterol

Vilanterol no resultó teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esterebral y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 62 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 22 microgramos, basada en el ABC. Vilanterol no tiene efectos adversos en el desarrollo pre y post-natal en ratas.

### **Fertilidad, Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Hay datos limitados relativos al uso de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad**).

Solo se debe considerar la administración de TRELEGY Eliipta en mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos fueron detectados en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con TRELEGY Eliipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **Fertilidad**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Craida  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P.  
APODERADA

No hay datos sobre los efectos de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad femenina o masculina (ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad**).

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

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia para TRELEGY Eliipta fueron nasofaringitis (7%), cefalea (5%) e infección del tracto respiratorio superior (2%).

##### *Tabla de reacciones adversas*

El perfil de seguridad de TRELEGY Eliipta se basa en tres estudios clínicos en fase III.

El primer estudio incluye datos de seguridad de 911 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un período de tiempo de hasta 24 semanas, de los cuales 210 pacientes recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un período de tiempo de hasta 52 semanas con un comparador activo (estudio CTT116853, FULFIL).

El segundo estudio incluye datos de seguridad de 527 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol (92/55/22 microgramos) y 528 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol (92/22 microgramos) + umeclidinio (55 microgramos) una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 24 semanas (estudio 200812).

El tercer estudio incluye datos de seguridad de 4.151 pacientes con EPOC que recibieron furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 92/55/22 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 52 semanas (estudio CTT116855, IMPACT), con dos comparadores activos.

Si las frecuencias de las reacciones adversas difieren entre estudios, se incluye en la tabla la de mayor frecuencia.

Las reacciones adversas identificadas durante estos estudios clínicos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
IF 2016-5890468-APN-DGAM/ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 100  
APODERADA  
Página 12 de 23

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Faringitis Rinitis Sinusitis Gripe Nasofaringitis Candidiasis oral y orofaríngea Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Infección viral del tracto respiratorio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> )	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo	Frecuentes
	Disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes
	Boca seca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda	Frecuentes
	Fracturas	Poco frecuentes

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Neumonía

En un total de 1.810 pacientes con EPOC avanzada (el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13%), el 65% de los cuales habían experimentado una exacerbación moderada/grave de la EPOC durante el año anterior al inicio del estudio (estudio CTT116853), hubo una mayor incidencia de neumonía notificada (20 pacientes, 2%) en los pacientes que recibieron TRELEGY Elipta durante un periodo de hasta 24 semanas que en pacientes tratados con budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). La neumonía que requirió hospitalización tuvo lugar en el 1% de los pacientes que recibieron TRELEGY Elipta y <1% en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso de neumonía mortal en un paciente que recibió TRELEGY Elipta. En el subgrupo de 430 pacientes tratados hasta 52 semanas, la incidencia de neumonía notificada tanto en la rama de TRELEGY Elipta como en la rama de budesonida/formoterol fue igual al 2%. La incidencia de neumonía con TRELEGY Elipta es comparable con la observada en la rama de furoato de fluticasona/vilanterol (FFVI) 100/25 de los estudios clínicos de FFVI en EPOC.

En un estudio de 52 semanas, con un total de 10.355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses anteriores (el FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatador en la selección fue del 46%, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue del 8% (317 pacientes) para TRELEGY Elipta (n=4.151), 7% (292 pacientes) para furoato de fluticasona/vilanterol (n=4.134) y 5% (97 pacientes) para umeclidinio/vilanterol (n=2.070). Se produjo neumonía mortal en 12 de los 4.151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes-año) que recibieron TRELEGY Elipta, en 5 de los 4.134 pacientes (1,7 por 1.000 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y en 5 de los 2.070 pacientes (2,9 por 1.000 pacientes-año) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)). Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Es probable que la sobredosis produzca signos, síntomas o efectos adversos asociados con la acción farmacológica de los componentes por separado (por ejemplo, síndrome de Cushing, características

GlaxoSmithKline Argentina  
 IF-2018-60230484-APN-DEMA/ANMAT  
 Claudia A. Scasserra  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 15464  
 AUTORIZADA  
 Página 13 de 23  
 Página 13 de 232

cushingoides, supresión adrenal, disminución de la densidad mineral ósea, boca seca, alteraciones en la acomodación visual, taquicardia, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocaliemia).

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con TRELEGY Elipta. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y si es necesario, un seguimiento apropiado.

Solo se debe considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos cuando se produzcan efectos clínicamente relevantes debidos a una sobredosis grave de vilanterol y que no respondan a las medidas de soporte. Los betabloqueantes cardioselectivos se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

El manejo posterior debe ser según indicación clínica o bien, por las recomendaciones del Centro de Información Toxicológica respectivo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente a otros centros de intoxicaciones.

## PRESENTACIÓN

Envases conteniendo un inhalador Elipta con 30 dosis individuales.

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Una vez abierta la bandeja el período de validez es de 6 semanas.

Si se conserva en heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso. Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

### Precauciones especiales

Tras la inhalación, los pacientes se deben enjuagar la boca con agua sin tragarla.

El inhalador Elipta contiene unidosis y está listo para usar.

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

Cuando se retira el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición 'cerrado'. La fecha de "desechar el" se debe escribir en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador y en el estuche. La fecha se debe escribir tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador se debe desechar. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

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

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

Para más información sobre su uso y manipulación, ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.827.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA SmPC EMEA/H/C/WS1369

Fecha de última actualización: /././... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
C.O. DIR. 2015-00820498-APN-DEMAN/ANMAT  
APODERADO  
Página 14 de 23



Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.  
© 2018 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.  
Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

IF-2018-60490498-APN-DEMAN-NDM-AT  
Página 15 de 23

Página 19 de 232



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-10480454-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 20 de Febrero de 2019

**Referencia:** EX-2018-65273648- Prospecto Trelegy Ellipta

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.20 15:12:57 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.20 15:13:00 -03'00'

## Proyecto de Información para el paciente

TRELEGY Eliipta  
FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg  
UMECLIDINIO 55 mcg  
VILANTEROL 22 mcg  
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Reino Unido

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los eventos adversos que pudiera tener usted. Ver "Contenido del prospecto –punto 4" que incluye información sobre cómo comunicar estos eventos adversos.

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aun cuando los síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

### Contenido del prospecto

1. Qué es TRELEGY Eliipta y para qué se utiliza
  2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TRELEGY Eliipta
  3. Cómo usar TRELEGY Eliipta
  4. Posibles eventos adversos
  5. Cómo conservar TRELEGY Eliipta
  6. Contenido del envase e información adicional.
- Instrucciones de uso paso a paso

#### 1. Qué es TRELEGY Eliipta y para qué se utiliza

##### Qué es TRELEGY Eliipta

TRELEGY Eliipta contiene tres principios activos llamados furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol. Furoato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides, a menudo llamados simplemente *esteroides*. Umeclidinio y vilanterol pertenecen a un grupo de medicamentos llamados *broncodilatadores*.

##### Para qué se utiliza TRELEGY Eliipta

TRELEGY Eliipta se utiliza para tratar la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* en adultos. La EPOC es una enfermedad crónica que empeora lentamente y se caracteriza por provocar dificultad para respirar.

En la EPOC los músculos que rodean las vías aéreas se contraen, dificultando la respiración. Este medicamento ensancha los músculos en los pulmones, reduciendo la tumefacción e irritación en las vías respiratorias más pequeñas y facilita la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando se utiliza de forma regular, ayuda a controlar las dificultades para respirar y reduce los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

**TRELEGY Eliipta se debe usar diariamente y no sólo cuando se tienen problemas para respirar u otros síntomas de EPOC. No se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias.** Si tiene este tipo de ataques debe utilizar un inhalador de acción rápida (como salbutamol).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TRELEGY Eliipta

##### No use TRELEGY Eliipta:

- si es alérgico a furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto –punto 6").

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar TRELEGY Eliipta:

- si tiene **asma** (no use TRELEGY Eliipta para tratar el asma)

IF-2019-00432-908-APN-DGIA/ANMAT  
GlaxoSmithKline S.A.  
Claudia A. Scasseci  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA  
Página 1 de 212  
Página 16 de 23

- si tiene **problemas cardiacos o tensión arterial alta**
- si tiene **problemas hepáticos**
- si tiene **tuberculosis (TB) pulmonar o cualquier otra infección desde hace tiempo o que no haya sido tratada**
- si tiene un problema ocular llamado **glaucoma de ángulo estrecho**
- si tiene **próstata agrandada, dificultad para orinar o una obstrucción en la vejiga**
- si sufre de **epilepsia**
- si tiene **problemas de la glándula tiroides**
- si tiene el nivel de **potasio** en sangre **bajo**
- si tiene antecedentes de **diabetes**
- si presenta visión borrosa u otras **alteraciones visuales**.

**Consulte a su médico** si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

#### **Dificultades respiratorias urgentes**

Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar su inhalador TRELEGY Ellipta:

**Deje de usar este medicamento y busque atención médica inmediatamente**, ya que puede tener una afección grave llamada broncoespasmo paradójico.

#### **Problemas oculares durante el tratamiento con TRELEGY Ellipta**

Si tiene dolor ocular o molestias, visión borrosa durante un tiempo, halos visuales o imágenes coloreadas, así como enrojecimiento de los ojos durante el tratamiento con TRELEGY Ellipta:

**Deje de usar este medicamento y busque ayuda médica inmediatamente**, ya que estos signos pueden deberse a un ataque agudo de glaucoma de ángulo estrecho.

#### **Infección pulmonar**

Si está utilizando este medicamento para el tratamiento de la EPOC, puede presentar un mayor riesgo de desarrollar una infección de los pulmones conocida como neumonía. Consulte la sección 4 "Posibles efectos adversos" para obtener información sobre los síntomas a los que debe estar atento mientras esté usando este medicamento.

**Consulte a su médico tan pronto como sea posible si desarrolla cualquiera de esos síntomas.**

#### **Niños y adolescentes.**

Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

#### **Uso de TRELEGY Ellipta con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de este medicamento, o hacer que sea más probable que presente efectos adversos. Estos incluyen:

- medicamentos llamados betabloqueantes (como propranolol), utilizado en el tratamiento de la tensión arterial alta u otras enfermedades del corazón
- ketoconazol o itraconazol, para tratar infecciones por hongos
- claritromicina o telitromicina, para tratar infecciones bacterianas
- ritonavir o cobicistat para tratar el VIH
- medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en sangre, como algunos diuréticos
- otros medicamentos de acción prolongada para tratar problemas respiratorios similares a este medicamento, por ejemplo, tiotropio, indacaterol. No usar TRELEGY Ellipta si ya utiliza estos medicamentos.

**Consulte a su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico le puede hacer controles minuciosos si está tomando alguno de estos medicamentos ya que pueden aumentar los efectos adversos de TRELEGY Ellipta.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TRELEGY Ellipta comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Se desconoce si los componentes de TRELEGY Ellipta pueden pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico antes de utilizar TRELEGY Ellipta. Si está en periodo de lactancia, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo indique.

IF-2019-60492508-APN-DEJAWANMMAT  
Página 17 de 23

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Calle A. Sarmiento  
Página 17 de 23  
0-DIRECCIÓN NACIONAL M.P. 19464  
APODERADO

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con TRELEGY Eliipta comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **TRELEGY Eliipta contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **3. Cómo usar TRELEGY Eliipta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La **dosis recomendada** es una inhalación todos los días, a la misma hora cada día. Solo necesita una inhalación al día, ya que el efecto de este medicamento dura 24 horas.

**No utilice más dosis de las que su médico le haya indicado.**

#### **Use TRELEGY Eliipta con regularidad**

Es muy importante que utilice TRELEGY Eliipta todos los días, como le haya indicado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas a lo largo del día y la noche.

TRELEGY Eliipta **no** debe utilizarse para aliviar un **ataque repentino de ahogo o sibilancias**. Si tiene este tipo de ataque debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

#### **Cómo usar el inhalador**

Para obtener la información completa lea las "Instrucciones de uso paso a paso" de este prospecto. TRELEGY Eliipta está listo para su uso una vez que se abra la bandeja.

#### **Si los síntomas no mejoran**

Si sus síntomas de EPOC (ahogo, sibilancias, tos) no mejoran o empeoran, o si está utilizando su inhalador de "rescate" de acción rápida más a menudo de lo habitual **contacte a su médico lo antes posible**.

#### **Si usa más TRELEGY Eliipta del que debe**

Si toma más medicamento del que debe, **contacte a su médico inmediatamente**, ya que puede necesitar atención médica. Si es posible, muéstrelas el inhalador, el envase o su prospecto. Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, sentirse tembloroso, tener alteraciones visuales, tener la boca seca o tener dolor de cabeza.

#### **Si olvidó usar TRELEGY Eliipta**

**No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.** Tome la siguiente dosis a su hora habitual. Si tiene sibilancias o ahogo, utilice su inhalador de "rescate" de acción rápida (por ejemplo, salbutamol), y busque asesoramiento médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con TRELEGY Eliipta**

Utilice este medicamento durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, aunque se encuentre mejor, ya que sus síntomas pueden empeorar. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

### **4. Posibles eventos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Dificultades respiratorias urgentes**

Si su respiración o las sibilancias empeoran inmediatamente tras el uso de este medicamento, **deje de usarlo y busque ayuda médica** inmediatamente.

#### **Neumonía (infección de los pulmones) en pacientes con EPOC (efecto adverso frecuente)**

Si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación mientras está utilizando TRELEGY Eliipta, **consulte a su médico**. Podrían ser síntomas de una infección pulmonar:

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de la mucosidad, cambio en el color del moco
- aumento de la tos o aumento de la dificultad para respirar.

### Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas:

- aftas, parches sobreelevados, blanquecinos en la boca o en la garganta causadas por una infección por hongos (*candidiasis*). Enjuagar la boca con agua inmediatamente después de usar TRELEGY Ellipta puede ayudar a prevenir este efecto adverso.
- infección de la nariz, senos nasales o garganta
- infección de las vías respiratorias superiores
- picazón, moqueo y nariz tapada, moqueo o nariz taponada
- dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- inflamación de los senos nasales
- inflamación de los pulmones (*bronquitis*)
- gripe
- resfriado común
- dolor de cabeza
- tos
- micción dolorosa y frecuente (pueden ser signos de infección del tracto urinario)
- dolor en las articulaciones
- dolor de espalda
- estreñimiento

### Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas:

- latido del corazón irregular
- latido del corazón más rápido
- ronquera
- debilitamiento de los huesos que puede producir fracturas.

### Otros efectos adversos:

Han ocurrido otros efectos adversos pero su frecuencia exacta no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- visión borrosa.

### Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

### 5. Cómo conservar TRELEGY Ellipta

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar inmediatamente antes de su primer uso. Una vez abierta la bandeja, el inhalador puede utilizarse durante un plazo de 6 semanas, contando desde la fecha de apertura de la bandeja.

Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador vuelva a la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de utilizarlo.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de TRELEGY Ellipta

Cada dosis de TRELEGY Ellipta contiene:

-Blister de Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona micronizado<sup>1</sup> 100,0 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

-Blister de Umeclidinio/Milanterol

IE-2016-0682498-APN/DGAV/ANMAT  
GlaxoSmithKline S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 15468  
ASOCIADA  
Página 4 de 8  
Página 19 de 23

Bromuro de umeclidinio micronizado<sup>1</sup> 74,2 mcg<sup>2</sup>; trifenatato de vilanterol micronizado<sup>1</sup> 40 mcg<sup>3</sup>; estearato de magnesio 75 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

<sup>1</sup>La cantidad de furoato de fluticasona añadida puede ajustarse para reflejar la pureza asignada del fármaco de entrada.

<sup>2</sup>74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio son equivalentes a 62,5 microgramos de umeclidinium (catión libre). La cantidad de bromuro de umeclidinio puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

<sup>3</sup>40 microgramos de trifenatato de vilanterol son equivalentes a 25 microgramos de vilanterol (base libre). La cantidad de trifenatato de vilanterol puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

#### Aspecto del producto y contenido del envase

El inhalador Ellipta está formado por un cuerpo de plástico gris claro, un protector de la boquilla y un contador de dosis. Está envasado en una bandeja de aluminio laminado con una tapa de aluminio desplegable. La bandeja contiene un sachet desecante para reducir la humedad en el envase.

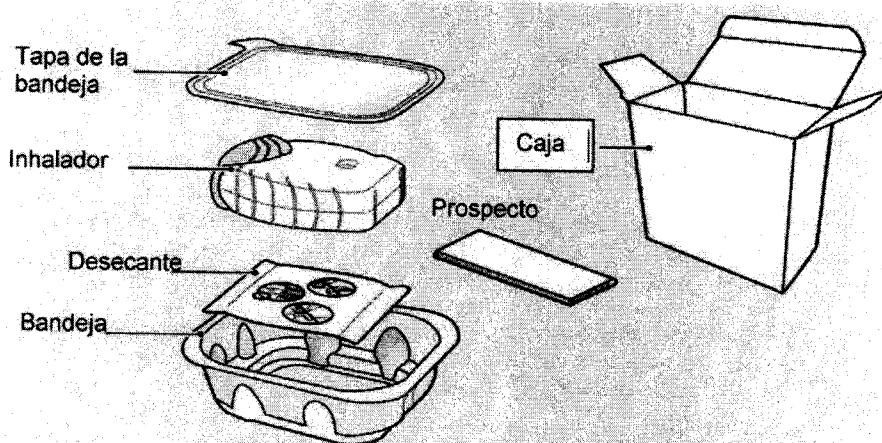
Los principios activos se presentan como un polvo blanco en tiras de blíster separadas dentro del inhalador. Cada inhalador contiene 30 dosis individuales (30 días de tratamiento).

#### Instrucciones de uso paso a paso

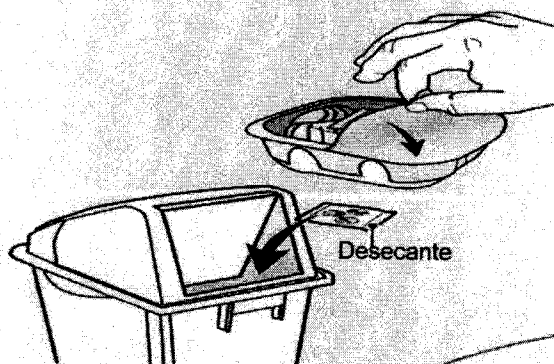
##### ¿Qué es el inhalador?

La primera vez que utilice TRELEGY Ellipta, no necesita asegurarse de que el inhalador está funcionando correctamente, ya que contiene dosis previamente medidas y está listo para utilizarse directamente.

**Su caja de inhalador TRELEGY Ellipta contiene:**



El inhalador está envasado en una bandeja. **No abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Cuando esté preparado para usar el inhalador, retire la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sachet desecante, para reducir la humedad. Tire el sachet del desecante, no la abra, ingiera o inhale.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA GENERAL M.P. 13464

IF 2018-0082408-APN-DCV/ANMAT  
Página 20 de 23

Cuando saque el inhalador de su bandeja, estará en la posición de "cerrado". **No abra el inhalador hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Se debe anotar la fecha de "desechar el" en el espacio designado para ello que aparece en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. **Después de esta fecha el inhalador no debe utilizarse más.** La bandeja se puede desechar una vez que lo abra.

Instrucciones paso a paso para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento).

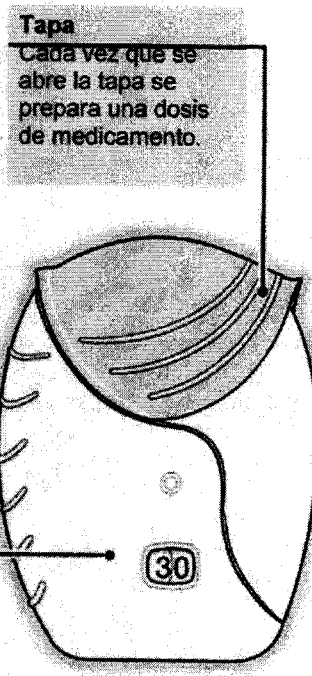
**1. Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador**

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

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

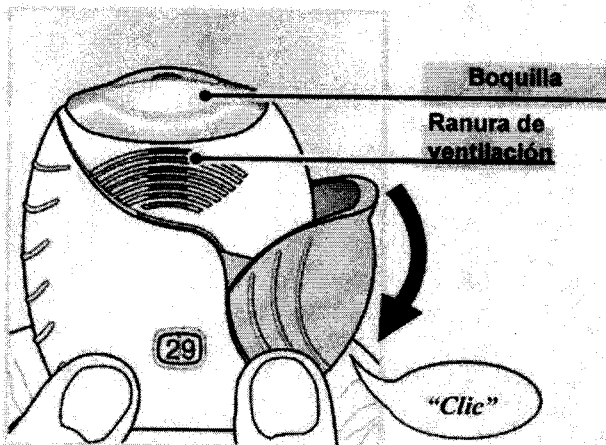
**Contador de dosis**  
El contador de dosis indica cuantas dosis de medicamento quedan en el dispositivo.  
**Antes de usar el inhalador, debe indicar exactamente 30 dosis.**  
Cada vez que abre la tapa, el contador disminuye en 1 unidad.  
**Cuando quedan menos de 10 dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo.**  
Una vez que se utiliza la última dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo e indica el número 0. El inhalador está ahora vacío.  
Si se abre la tapa cuando el inhalador está vacío, el contador de dosis pasa de estar la mitad de color rojo a estar completamente rojo.

**Tapa**  
Cada vez que se abre la tapa se prepara una dosis de medicamento.



Cuando esté preparado para inhalar una dosis, abrir la tapa del inhalador. **No agite el inhalador.**

- Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'.



Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad.

- **Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará la dosis del medicamento.** Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.



- **No agite el inhalador en ningún momento.**
- 3. Inhalar el medicamento**
- **Mientras mantiene el inhalador alejado de la boca, espire tanto como le sea posible. No espire dentro del inhalador.**
- **Coloque la boquilla entre los labios y ciérrelos firmemente alrededor de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.**



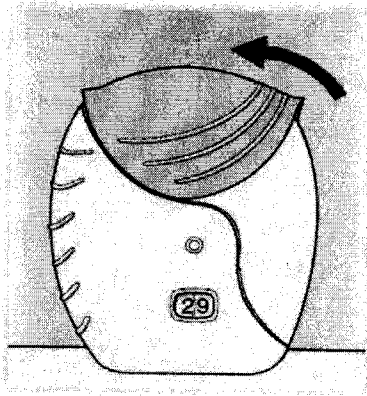
**Para inhalar, coloque los labios sobre la forma contorneada de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.**

- **Realice una inspiración larga, continua y profunda. Mantenga la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).**
- **Retire el inhalador de la boca.**
- **Espire suave y lentamente.**

**Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o notar el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.**

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

- 4. Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca**
- **Deslice la tapa hacia arriba, hasta el tope, para cubrir la boquilla.**



- **Enjuáguese la boca con agua después de haber usado el inhalador, no tragar.** Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como ulceraciones en la boca o garganta.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.827.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

IF-2019-60892498-APN-DGAMA/ANMAT  
 GlaxoSmithKline Argentina  
 Claudia A. Scappetta  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
 APD  
 Página 7 de 8212  
 Página 22 de 23

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA SmPC EMEA/H/C/WS1369

Fecha de última actualización: ...././..... Disp. N° .....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.  
© 2018 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.  
Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CC DIRECTOR TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADO

2018-0682508-APN-~~INFORMACIÓN~~



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-10482595-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 20 de Febrero de 2019

**Referencia:** EX-2018-65273648- Inf Pac Trelegy Ellipta.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.20 15:17:21 -0300

Monica Cristina Aguaviva  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.20 15:17:23 -0300