



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11236

BUENOS AIRES, 12 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010956-16-9 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 RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 92/22 mcg: FUROATO DE FLUTICASONA MICRONIZADO 100 mcg - VILANTEROL 25 mcg; aprobada por Certificado N°57.447.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11236

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 92/22 mcg; FUROATO DE FLUTICASONA MICRONIZADO 100 mcg - VILANTEROL 25 mcg; aprobada por Certificado N° 57.447 y Disposición N° 3800/14 propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 92, 101 a 135 y 144 a 178, para los prospectos y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° - 11236

de fojas 93 a 100, 136 a 143 y 179 a 186, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3800/14 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 92 y la información para el paciente autorizada por las fojas 93 a 100, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.447 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010956-16-9

DISPOSICIÓN N° - 11236

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **11236** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 92/22 mcg: FUROATO DE FLUTICASONA MICRONIZADO 100 mcg - VILANTEROL 25 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3800/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004247-14-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 5315/16.	Prospectos de fs. 58 a 92, 101 a 135 y 144 a 178, corresponde desglosar de fs. 58 a 92. Información para el paciente de fs. 93 a 100, 136 a 143 y 179 a 186, corresponde desglosar de fs. 93 a 100.-

Handwritten signatures and marks



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.447 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **12 OCT. 2016** de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010956-16-9

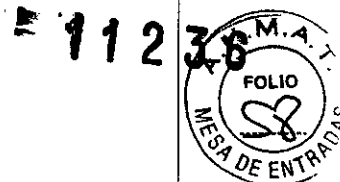
DISPOSICIÓN Nº

Jfs

11236

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

12 OCT. 2016



PROYECTO DE PROSPECTO

RELVAR® Ellipta®
FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg/VILANTEROL 22 mcg
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 mcg contiene:

Furoato de Fluticasona micronizado¹ 100 mcg; Vilanterol^{1,2} 25 mcg³; Lactosa monohidrato c.s.p. 25 mg; Estearato de Magnesio 125 mcg.

¹ La cantidad de cada sustancia activa puede ser ajustada para reflejar la pureza asignada de las sustancias de partida

² Como vilanterol trifrenatato

³ 25 mcg de vilanterol equivalen a 40 mcg de vilanterol trifrenatato

Cada inhalación de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 mcg dispensa una dosis (dosis que sale de la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto corresponde a una dosis pre-dispensada de 100 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Adrenérgicos en combinación con otras drogas. (Código ATC: R03AK10).

INDICACIONES

Asma:

RELVAR® Ellipta® está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad cuando la administración de una combinación (agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado) sea apropiada:

- pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".

EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica):

RELVAR® Ellipta® está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un $VEF_1 < 70\%$ del normal predicho (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Furoato de fluticasona y vilanterol representan dos clases de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista selectivo β_2 de acción prolongada).

Efectos farmacodinámicos

Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorinado con una potente actividad anti-inflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas del asma y EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos tipos celulares (por ejemplo, eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, citoquinas y quimioquinas involucradas en la inflamación).

Vilanterol trifrenatato

Vilanterol trifrenatato es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA por su sigla en inglés).

Página 1 de 19

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

CA

11230



El efecto farmacológico de los fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos, incluido vilanterol trifenato, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación del adenosín trifosfato (ATP) al adenosín monofosfato - 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles del 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.

Se producen interacciones moleculares entre los corticosteroides y LABAs, por las que los esteroides activan el gen del receptor β_2 aumentando el número de receptores y la sensibilidad, y los LABAs preparan al receptor glucocorticoide para la activación dependiente de esteroides y aumentan la translocación nuclear celular. Estas interacciones sinérgicas se reflejan en un aumento de la actividad antiinflamatoria, que se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en una variedad de células inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma y EPOC. En estudios de biopsias de las vías respiratorias con furoato de fluticasona y vilanterol se ha demostrado también la sinergia entre corticosteroides y LABAs a las dosis clínicas de los medicamentos en pacientes con EPOC.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Tres estudios fase III aleatorizados, doble ciego (HZA106827, HZA106829 y HZA106837) de diferente duración, evaluaron la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos estaban utilizando CSI (corticosteroides inhalados) con o sin LABA durante al menos 12 semanas antes de la visita 1. En el estudio HZA106837 todos los pacientes tuvieron al menos una exacerbación que requirió tratamiento con corticosteroides orales en el año anterior a la visita 1. HZA106827 tuvo una duración de 12 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=201] y furoato de fluticasona 92 microgramos [n=205] en comparación con placebo [n=203], todos ellos administrados una vez al día. HZA106829 tuvo una duración de 24 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos [n=197] y furoato de fluticasona 184 microgramos [n=194] ambos administrados una vez al día en comparación con 500 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día [n=195].

En HZA106827/HZA106829 los criterios co-primarios de eficacia fueron el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del VEF₁ valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del período de tratamiento en todos los sujetos y la media ponderada de los valores seriados del VEF₁ durante 0 a 24 horas después de la administración de la dosis calculado en un subconjunto de los sujetos al final del periodo de tratamiento. El cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el tratamiento fue un criterio secundario robusto. Los resultados de los criterios primarios y de los principales criterios secundarios de estos estudios se describen en la **Tabla 1**.

Gh

Tabla 1. Resultados de los criterios primarios y principales criterios secundarios en HZA106827 y HZA106829

Nº de estudio	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 una vez al día vs FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs PF 500 dos veces al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs FF 92 una vez al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs placebo una vez al día
Cambios respecto a los valores basales en el VEF₁ valle por el método de Última Observación Realizada (LOCF – por su sigla en inglés)				
Diferencia de tratamiento	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Media ponderada de los valores seriados del VEF₁ en las 0-24 horas después de la dosis				
Diferencia de tratamiento	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
Valor p (IC 95%)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate				
Diferencia entre tratamientos	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin síntomas				
Diferencia entre tratamientos	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valor p (IC 95%)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la mañana				
Diferencia entre tratamientos	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la noche				
Diferencia entre tratamientos	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

HZA106837 tuvo una duración de tratamiento variable (desde un mínimo de 24 semanas a un máximo de 76 semanas, en el que la mayoría de los pacientes fueron tratados durante al menos 52 semanas). En HZA106837, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=1.009] como FF 92 microgramos [n=1.010] ambos administrados una vez al día. En HZA106837 el criterio primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación asmática grave. Una exacerbación asmática grave se definió como un empeoramiento del asma que requirió el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días, o una hospitalización o visita a urgencias como consecuencia de que el asma requirió el uso de corticosteroides sistémicos. Se evaluó también como criterio secundario el cambio medio ajustado respecto los valores basales en el VEF₁ valle.

En HZA106837 el riesgo de tener una exacerbación asmática grave en pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos se redujo en un 20% en comparación con FF 92 microgramos en monoterapia (hazard ratio 0,795; p=0,036 IC 95%

0,642; 0,985). La tasa de exacerbaciones asmáticas graves por paciente y año fue 0,19 en el grupo FF 92 microgramos (aproximadamente 1 cada 5 años) y 0,14 en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos (aproximadamente 1 cada 7 años). La proporción de la tasa de exacerbaciones para furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a FF 92 microgramos fue 0,755 (IC 95% 0,603; 0,945). Esto representa una reducción del 25% en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves para los sujetos tratados con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos ($p=0,014$). El efecto broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol se mantuvo durante un año de tratamiento en el que no hubo evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia). Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos demostró de forma consistente la mejora en el VEF₁ valle de 83 ml a 95 ml en las semanas 12, 36 y 52 y al final del estudio en comparación con FF 92 microgramos ($p<0,001$ IC 95% 52; 126 ml al final del estudio). El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos estuvieron bien controlados (ACQ7 $\leq 0,75$) al final del tratamiento en comparación con el 36% de los sujetos en el grupo FF 92 microgramos ($p<0,001$ IC 95% 1,23; 1,82).

Estudios frente a las combinaciones con salmeterol/propionato de fluticasona

En un estudio de 24 semanas de duración (HZA113091) en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente se demostró mejoras en la función pulmonar respecto a los valores basales tanto con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día por la noche como con salmeterol/PF 50/250 microgramos administrado dos veces al día. El aumento medio ajustado entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada durante 0 a 24 horas del VEF₁ de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) y 377 ml (salmeterol/PF) demostró una mejora global en la función pulmonar durante 24 horas para ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 37 ml entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,162$). En el VEF₁ valle los sujetos en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol alcanzaron un cambio medio en LS de 281 ml respecto a los valores basales y los sujetos en el grupo salmeterol/PF un cambio de 300 ml; la diferencia media ajustada entre tratamientos de 19 ml (IC 95%: -0,073; 0,034) no fue estadísticamente significativa ($p=0,485$).

No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otras combinaciones ICS/LABA que comparen de forma adecuada los efectos de las exacerbaciones en asma.

Furoato de fluticasona en monoterapia

Un estudio de 24 semanas de duración aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (FFA112059) evaluó la seguridad y eficacia de FF 92 microgramos una vez al día [$n=114$] y PF 250 microgramos dos veces al día [$n=114$] frente a placebo [$n=115$] en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos tuvieron que estar tratados con una dosis estable de un ICS durante al menos 4 semanas antes de la visita 1 (visita de selección) y no se permitía el uso de LABAs en las 4 semanas anteriores a la visita 1. El criterio primario de eficacia fue el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del VEF₁ valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del período de tratamiento. Un criterio secundario robusto fue el cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas. En la semana 24, aumentó el VEF₁ valle en 146 ml (IC 95% 36; 257 ml; $p=0,009$) y 145 ml (IC 95% 33; 257 ml; $p=0,011$) con FF y PF respectivamente en comparación con placebo. Se aumentó el porcentaje de días sin medicación de rescate en 14,8% (IC 95% 6,9; 22,7; $p<0,001$) y 17,9% (IC 95% 10,0; 25,7; $p<0,001$) con FF y PF respectivamente frente a placebo.

Estudio de exposición a alérgenos

En un estudio (HZA113126) cruzado de cuatro brazos a dosis repetidas, controlado con placebo en pacientes con asma leve se evaluó el efecto broncoprotector de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en la respuesta asmática temprana y tardía a alérgenos inhalados. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, FF 92 microgramos, vilanterol 22 microgramos o placebo una vez al día durante 21 días seguidos de una exposición a alérgenos 1 hora después de la dosis final. Los alérgenos

fueron ácaros de polvo, caspa de gato, polen de abedul; la selección se basó en las pruebas de detección individual. Las mediciones de los valores seriados del VEF₁ se compararon con los valores previos a la exposición a alérgenos medidos tras la inhalación de solución salina (valores iniciales). En general, se observaron efectos mayores sobre la respuesta asmática temprana con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos o vilanterol 22 microgramos en monoterapia. Tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos como FF 92 microgramos suprimieron prácticamente la respuesta asmática tardía en comparación con vilanterol en monoterapia. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos proporcionó una mayor protección frente a la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos en comparación con FF y vilanterol en monoterapia evaluada el Día 22 mediante la prueba de provocación con metacolina.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El programa de desarrollo clínico en EPOC incluyó un estudio de 12 semanas (HZC113107), dos estudios de 6 meses (HZC112206, HZC112207) y dos estudios de un año de duración (HZC102970, HZC102871) aleatorizados y controlados en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC. Estos estudios incluían medidas de función pulmonar, disnea y exacerbaciones moderadas y graves.

Estudios de seis meses

Los estudios HZC112206 y HZC112207 fueron de 24 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos que comparaban el efecto de la combinación frente a vilanterol y FF en monoterapia y frente a placebo. HZC112206 evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 46 /22 microgramos [n=206] y furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=206] en comparación con FF 92 microgramos [n=206], vilanterol 22 microgramos [n=205] y placebo [n = 207], todos administrados una vez al día. HZC112207 evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=204] y furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos [n=205] en comparación con FF 92 microgramos [n=204], FF 184 microgramos [n=203] y vilanterol 22 microgramos [n=203] y placebo [n = 205], todos administrados una vez al día.

Todos los pacientes debían tener antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año; que el cociente VEF₁/CVF post-salbutamol fuera menor o igual a 0,70; que el VEF₁ post-salbutamol fuera menor o igual a 70% del normal y tuvieran una puntuación de disnea por la Escala Modificada de Evaluación de la Disnea (mMRC – por su sigla en inglés) ≥ 2 (escala de 0 a 4) en la fase de selección. En la fase de selección, el VEF₁ medio pre-broncodilatador fue 42,6% y 43,6% del normal, y la reversibilidad media fue 15,9% y 12,0% en HZC112206 y HZC112207, respectivamente. Los criterios co-primarios en ambos estudios fueron la media ponderada del VEF₁ desde 0 a 4 horas tras la dosis el Día 168 y el cambio respecto a los valores basales del VEF₁ valle pre-dosis el Día 169.

En un análisis integrado de ambos estudios, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos demostró mejoras clínicamente relevantes en la función pulmonar. El Día 169 furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos y vilanterol aumentaron la media ajustada del VEF₁ valle en 129 ml (IC 95%: 91; 167 ml; p<0,001) y 83 ml (IC 95%: 46; 121 ml; p<0,001) respectivamente en comparación con placebo. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos aumentó el VEF₁ valle en 46 ml en comparación con vilanterol (IC 95%: 8; 83 ml, p= 0,017). El Día 168 furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos y vilanterol aumentaron la media ajustada de la media ponderada del VEF₁ durante 0 a 4 horas en 193 ml (IC 95%: 156; 230 ml; p<0,001) y 145 ml (IC 95%: 108; 181 ml, p<0,001) respectivamente en comparación con placebo. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos aumentó la media ajustada de la media ponderada del VEF₁ durante 0 a 4 horas en 148 ml en comparación con FF en monoterapia (IC 95%: 112; 184 ml; p< 0,001).

Estudios de 12 meses

Los estudios HZC102970 y HZC102871 fueron de 52 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos que comparaban el efecto de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, furoato de fluticasona/vilanterol 46/22 microgramos con vilanterol 22 microgramos, todos administrados

una vez al día, sobre la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en sujetos con EPOC que tenían antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año y un cociente VEF₁/FVC post-salbutamol menor o igual que 0,70 y un VEF₁ post-salbutamol menor o igual al 70% del normal y un historial documentado de ≥ 1 exacerbación de EPOC que requirió antibióticos y/o corticosteroides orales u hospitalización en los 12 meses anteriores a la visita 1. El criterio primario fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves. Las exacerbaciones moderadas/graves se definieron como empeoramiento de los síntomas que requirieron tratamiento con corticosteroides orales y/o antibióticos u hospitalización de los pacientes. Ambos estudios tuvieron un periodo de pre-inclusión de 4 semanas durante el cual todos los sujetos recibieron de forma abierta salmeterol/PF 50/250 dos veces al día para estandarizar el tratamiento farmacológico de la EPOC y estabilizar la enfermedad antes de asignar al azar la medicación del estudio ciego durante 52 semanas. Antes del periodo de pre-inclusión, los sujetos interrumpieron el uso de medicación previa para la EPOC a excepción de los broncodilatadores de acción corta. Durante el periodo de tratamiento no estaba permitido el uso concomitante de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas β_2 y anticolinérgicos), medicamentos con la combinación ipratropio/salbutamol, agonistas orales β_2 , y las preparaciones de teofilina. Los corticosteroides orales y antibióticos estaban permitidos bajo directrices específicas de uso para el tratamiento de exacerbaciones agudas de la EPOC. Los sujetos utilizaron salbutamol en función de las necesidades a lo largo de los estudios. Los resultados de ambos estudios demostraron que el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos una vez al día conllevaba una tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC menor que con vilanterol (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis de tasas de exacerbaciones tras 12 meses de tratamiento

Variable	HZC102970		HZC102871		HZC102970 y HZC102871 integrado	
	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=806)
Exacerbaciones moderadas y graves						
Tasa media anual ajustada	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio vs VI (IC 95%)		0,79 (0,64; 0,97)		0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)
Valor p % reducción (IC 95%)		0,024 21 (3; 36)		<0,001 34 (19; 46)		<0,001 27 (16; 37)
Diferencia absoluta en número por año vs VI (IC 95%)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Tiempo hasta la primera exacerbación: Hazard ratio (IC 95%) % reducción riesgo		0,80 (0,66; 0,99) 20		0,72 (0,59; 0,89) 28		0,76 (0,66; 0,88) 24
Valor p		0,036		0,002		p<0,001

En un análisis integrado de HZC102970 y HZC102871 a la semana 52, se observó una mejora en la media ajustada del VEF₁ valle (42 ml IC 95%: 19; 64 ml; p<0,001) al comparar furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a vilanterol 22 microgramos. El efecto broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol se mantuvo desde la primera dosis y a lo largo de un año de tratamiento sin evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia).

En general, a través de los dos estudios combinados, 2.009 pacientes (62%) tenían antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares en la fase de selección. La incidencia de antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares fue similar en todos los grupos de tratamiento en los que los pacientes tenían más frecuentemente hipertensión (46%), seguidos de hipercolesterolemia (29%) y diabetes mellitus (12%). Se observaron efectos similares en la reducción de exacerbaciones moderadas y graves en este subgrupo en comparación con la población total. En pacientes con antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos produjo una disminución significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves de la EPOC en comparación con vilanterol (tasa anual media ajustada de 0,83 y 1,18 respectivamente, 30% de reducción (IC 95%: 16; 42%; p<0,001)). También se observaron mejoras en la media ajustada del VEF₁ valle (44 ml IC 95%: 15; 73ml, (p=0,003) en este subgrupo en la semana 52 cuando se comparaba el furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a vilanterol 22 microgramos.

Estudios frente a las combinaciones con salmeterol/propionato de fluticasona

En un estudio de 12 semanas de duración (HZC113107) en pacientes con EPOC ambos tratamientos, furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día por la mañana y salmeterol/PF 50/500 microgramos administrado dos veces al día, demostraron mejoras respecto a los valores basales en la función pulmonar. El aumento de la media ajustada entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada del VEF₁ durante 0 a 24 horas de 130 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) y 108 ml (salmeterol/PF) demostraron una mejora global en la función pulmonar durante las 24 horas en ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 22 ml (IC 95%: -18; 63 ml) entre los grupos no fue estadísticamente significativa (p=0,282). El cambio medio ajustado respecto a los valores basales del VEF₁ valle en el Día 85 fue 111 ml en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol y 88 ml en el grupo salmeterol/PF; la diferencia de 23 ml (IC 95%: -20; 66) entre los grupos de tratamiento no fue clínicamente relevante o estadísticamente significativa (p=0,294). No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otros broncodilatadores establecidos que permitan comparar de forma adecuada los efectos sobre las exacerbaciones en EPOC.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con RELVAR® Ellipta® en uno o más grupos de la población pediátrica en asma (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona y vilanterol administrados por vía inhalatoria como furoato de fluticasona/vilanterol fue en promedio de 15,2% y 27,3%, respectivamente. La biodisponibilidad oral tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol fue baja, un promedio de 1,26% y <2%, respectivamente. Teniendo en cuenta esta baja biodisponibilidad oral, la exposición sistémica de furoato de fluticasona y vilanterol tras la inhalación es debida principalmente a la absorción de la porción inhalada de la dosis liberada al pulmón.

Distribución

Tras la administración intravenosa, tanto furoato de fluticasona como vilanterol se distribuyen ampliamente con unos volúmenes de distribución promedios en estado estacionario de 661 l y 165

I, respectivamente. Tanto furoato de fluticasona como vilanterol tienen una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de furoato de fluticasona y vilanterol en plasma humano fue alta, un promedio >99,6% y 93,9%, respectivamente. No hubo una disminución en el alcance de la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en sujetos con insuficiencia renal o hepática. Furoato de fluticasona y vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P (P-gp), sin embargo, se considera poco probable que la administración concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol con inhibidores P-gp altere la exposición sistémica de furoato de fluticasona o vilanterol ya que ambas son moléculas que se absorben bien.

Biotransformación

En base a los resultados *in vitro*, las principales rutas del metabolismo de furoato de fluticasona y vilanterol en humanos están mediadas principalmente por el CYP3A4. Furoato de fluticasona se metaboliza principalmente mediante hidrólisis del grupo carbotiato S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad β_1 y β_2 agonista significativamente reducida.

Eliminación

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.

Tras la administración oral, vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces, aproximadamente 70% y 30% de la dosis radioactiva respectivamente en un estudio radiomarcado en humanos realizado por vía oral. La vida media plasmática de eliminación aparente de vilanterol tras una administración única inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue de, promedio, 2,5 horas. La vida media de acumulación efectiva de vilanterol, determinada por la administración inhalada de dosis repetidas de vilanterol 25 microgramos, es de 16,0 horas en sujetos con asma y de 21,3 horas en sujetos con EPOC.

Población pediátrica

No se recomiendan modificaciones de las dosis en adolescentes (12 años o mayores). No se ha estudiado la farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 12 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol se determinaron en los estudios fase III en asma y EPOC. No hubo evidencia de que la edad (12-84) afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma.

No hubo evidencia de que la edad afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona en sujetos con EPOC, mientras que hubo un aumento (37%) en el ABC₍₀₋₂₄₎ de vilanterol en todos los rangos de edad observados de 41 a 84 años. Para sujetos de edad avanzada (84 años de edad) con bajo peso corporal (35 kg) se prevé que sea un 35% superior que en la población estimada (sujetos con EPOC de 60 años y peso corporal de 70 kg), mientras que la C_{máx} se mantuvo sin cambios. No es probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes.

No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos con asma y EPOC.

Insuficiencia renal

Un estudio clínico farmacológico de furoato de fluticasona/vilanterol mostró que la insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) no supuso una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol o unos efectos sistémicos más marcados de los agonistas β_2 o corticosteroides en comparación con los sujetos sanos.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, hubo un aumento de la exposición sistémica a furoato de fluticasona (hasta tres veces lo medido mediante $ABC_{(0-24)}$) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El aumento de la exposición sistémica de furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B; furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos) se asoció con una reducción promedio de 34% en el cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. La exposición sistémica de la dosis normalizada de furoato de fluticasona fue similar en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B o C).

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, no hubo un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol ($C_{máx}$ y ABC) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A, B o C).

No hubo efectos clínicamente relevantes de la combinación furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos sistémicos de los β -adrenérgicos (ritmo cardíaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 22 microgramos) o con insuficiencia hepática grave (vilanterol, 12,5 microgramos) en comparación con sujetos sanos.

Otras poblaciones especiales

En sujetos con asma, el $ABC_{(0-24)}$ estimado de furoato de fluticasona para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (12-13% de los sujetos) fue un promedio de 33% a 53% mayor en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que una mayor exposición sistémica en esta población esté asociada con un efecto mayor en la excreción de cortisol en orina de 24 horas. En promedio, se prevé que la $C_{máx}$ de vilanterol sea de 220 a 287% mayor y el $ABC_{(0-24)}$ comparable para aquellos sujetos con antecedentes asiáticos en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que esta $C_{máx}$ de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardíaco. En sujetos con EPOC el $ABC_{(0-24)}$ estimado de furoato de fluticasona para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (13-14% de los sujetos) fue un promedio de 23% a 30% mayor en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, no hubo evidencia de que este aumento de exposición sistémica en esta población esté asociada con un mayor efecto en la excreción de cortisol en orina de 24 horas. No hubo efectos de raza en los parámetros farmacocinéticos estimados de vilanterol en sujetos con EPOC.

Género, peso e IMC

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC (índice de masa corporal) influyeran en la farmacocinética de furoato de fluticasona en base al análisis farmacocinético poblacional de los resultados de fase III en 1.213 sujetos con asma (712 mujeres) y 1.225 sujetos con EPOC (392 mujeres).

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC influyeran en la farmacocinética de vilanterol en base a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 mujeres) y 1.091 sujetos con EPOC (340 mujeres).

No es necesario el ajuste de dosis por género, peso o IMC.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Asma

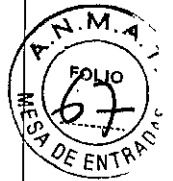
Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Una inhalación de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos una vez al día.

Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 15 minutos tras la inhalación de **RELVAR® Ellipta®**. Sin embargo, se debe informar al paciente que es necesario el uso regular diario para mantener el control de los síntomas del asma y que debe continuar usándolo aun cuando no tenga síntomas.

Si aparecen síntomas en los períodos entre dosis, se debe usar un agonista β_2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis de baja a intermedia de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β_2 de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos. Si los pacientes



no están adecuadamente controlados con **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos, se puede aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de furoato de fluticasona/vilanterol que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique a criterio médico. Se debe ajustar la dosis de forma que se administre la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β_2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de **RELVAR® Ellipta®** 184/22 microgramos.

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de **RELVAR® Ellipta®** que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) en base a la gravedad de su enfermedad. Los médicos deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 92 microgramos de furoato de fluticasona (FF) es aproximadamente equivalente a 250 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día, mientras que 184 microgramos de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día.

Niños menores de 12 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **RELVAR® Ellipta®** en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma. No hay datos disponibles.

EPOC

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una inhalación de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos una vez al día.

RELVAR® Ellipta® 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y de reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 16-17 minutos tras la inhalación de **RELVAR® Ellipta®**.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de **RELVAR® Ellipta®** en la población pediátrica para la indicación de EPOC.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

En estudios con sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave se observó un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ambos $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) (ver **Propiedades farmacocinéticas**). Se debe tener precaución cuando se prescriben dosis a pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con los corticosteroides. La dosis máxima para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave es de 92/22 microgramos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Modo de administración

RELVAR® Ellipta® se administra solo por vía inhalatoria.

Debe administrarse a la misma hora del día, cada día. La decisión final sobre si la administración debe ser por la mañana o por la noche se deja a elección del médico.

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

Si se conserva en heladera, se debe dejar que el inhalador vuelva a temperatura ambiente durante por lo menos una hora antes de utilizarlo.

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

Cuando el inhalador se utiliza por primera vez, no es necesario comprobar que funciona correctamente, ni prepararlo de ninguna forma especial para su uso. Se deben seguir las instrucciones de uso paso a paso.

El inhalador **Ellipta**[®] está envasado en una bandeja que contiene un sachet con desecante para reducir la humedad. Una vez abierto se debe desechar el sachet con desecante.

Se debe advertir al paciente de que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis.

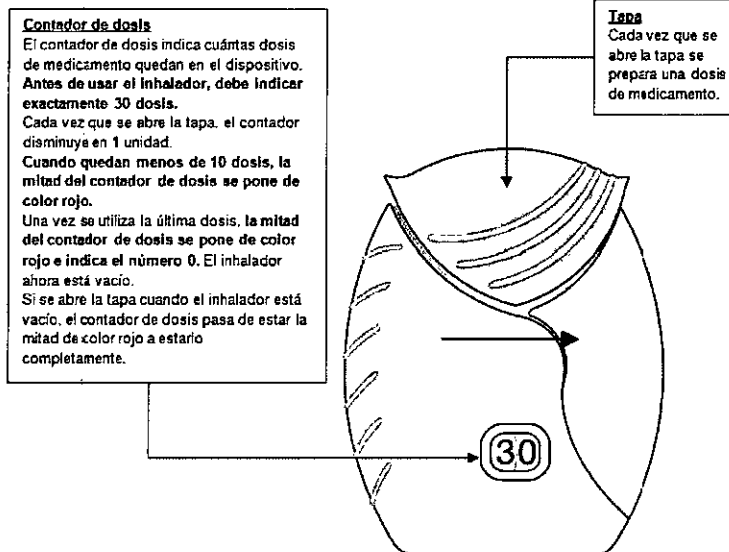
Cuando se saca el inhalador de la bandeja, estará en la posición "cerrado". La fecha de "desechar el" debe escribirse en el espacio designado en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador no debe utilizarse más. La bandeja se debe desechar luego de la primera apertura.

Las instrucciones de uso paso a paso para el inhalador **Ellipta**[®] se muestran a continuación:

Instrucciones de uso

1- Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador

Si la tapa del inhalador se abre y 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 administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.



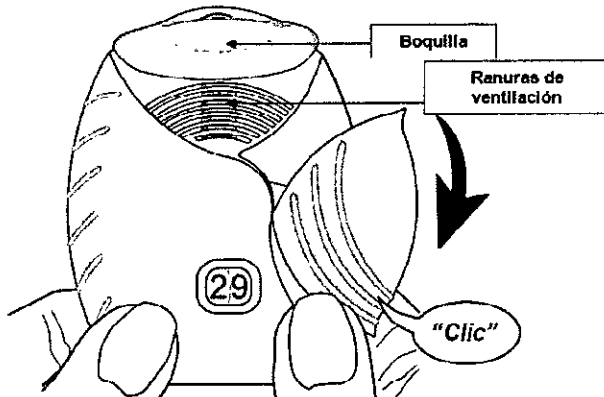
2- Cómo preparar una dosis

Abrir la tapa cuando esté preparado para administrarse una dosis. **No agitar el inhalador.** Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'.

El medicamento está ahora preparado 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 el medicamento. Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.

CH



3- Cómo inhalar el medicamento

Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda.

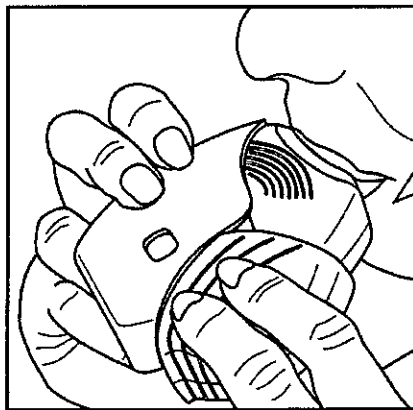
No espirar dentro del inhalador.

Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la misma.

No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos.

Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la respiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).

- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.



Los labios se ajustan sobre la forma contorneada de la boquilla para la inhalación.

No bloquear la ranura de ventilación con los dedos.

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

4- Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

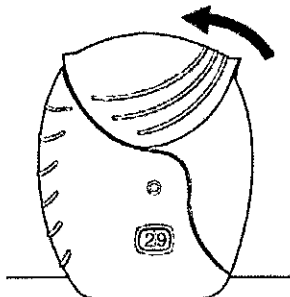
Si quiere limpiar la boquilla utilice un **pañuelo seco** antes de cerrar la tapa.

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

Enjuagarse la boca con agua, una vez utilizado el inhalador.

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

GH



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Empeoramiento de la enfermedad

El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma o una exacerbación aguda en la EPOC, para lo que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol en asma o EPOC, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento. Durante el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol pueden producirse eventos adversos relacionados con el asma y exacerbaciones de la enfermedad. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®**.

Broncoespasmo paradójico

Tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias. Se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares

Se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo taquicardia supraventricular y extrasístoles, con medicamentos simpaticomiméticos, incluido **RELVAR® Ellipta®**. Por lo tanto, furoato de fluticasona/vilanterol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipocalcemia no corregida o pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se debe usar la dosis de 92/22 microgramos y se debe controlar a los pacientes por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

CH

Furoato de fluticasona/vilanterol se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Hiperglucemia

Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

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 corticoides inhalados.

El médico debe permanecer alerta 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.

RELVAR® Elipta® 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de que se produzcan reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Neumonía en pacientes con Asma

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue frecuente con la dosis más alta. La incidencia de neumonía en pacientes con asma que utilizaban la dosis de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol fue numéricamente mayor en comparación con los que recibían la dosis de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol o placebo (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). No se identificaron factores de riesgo.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Interacciones

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/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 β_2 -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β_2 -adrenérgicos no selectivos y selectivos a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido clearance 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), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, por lo que se recomienda evitar el uso concomitante. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del $ABC_{(0-24)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ 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

G

media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del $ABC_{(0-t)}$ y $C_{máx}$ 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 β_2 como el ritmo cardíaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QTcF.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

Furoato de fluticasona y vilanterol son ambos sustratos de la glicoproteína-P (P-gp). En un estudio clínico farmacológico realizado en sujetos sanos a los que se administró conjuntamente vilanterol y verapamilo, potente inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A4, no se observó ningún efecto significativo en la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. RELVAR® Ellipta® no debe utilizarse en combinación con otros agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides o β_2 -agonistas. La administración de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol no conllevaba ninguna nueva toxicidad significativa.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios ni carcinogénico en estudios de inhalación en tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones similares a las dosis máximas recomendadas en humanos basadas en el ABC.

Trifenatato de vilanterol

En estudios de toxicidad genética, vilanterol (como α -fenilcinamato) y el ácido trifetilacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifetilacético) no representa un peligro genotóxico para humanos.

De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas β_2 , en los estudios de inhalación a tiempo real trifetilacético de vilanterol 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 2 ó 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, en base al ABC.

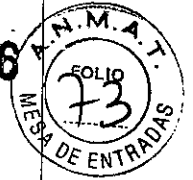
Toxicidad reproductiva

Furoato de fluticasona

Los efectos observados tras la administración inhalada de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol en ratas fueron similares a los que se observaron con furoato de fluticasona en monoterapia. El 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 3 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, basada en el ABC.

Trifenatato de vilanterol

El trifetilacético de vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el trifetilacético de vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros β_2 -agonistas



(paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternal y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 84 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el ABC. Ni el furoato de fluticasona ni el trifrenatato de vilanterol tuvieron efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo pre y post-natal en ratas

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifrenatato en mujeres embarazadas.

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

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de furoato de fluticasona o vilanterol trifrenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y β_2 agonistas fueron detectados en la leche materna (ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona/vilanterol trifrenatato sobre la fertilidad (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los resultados de ensayos clínicos amplios en asma y en EPOC fueron utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a furoato de fluticasona/vilanterol. En el programa de desarrollo clínico en asma fueron incluidos un total de 7.034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6.237 sujetos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Las reacciones adversas de furoato de fluticasona y vilanterol notificadas con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. A excepción de la neumonía y las fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los ensayos clínicos, la neumonía y las fracturas se observaron generalmente con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran clasificadas por órganos y frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente criterio: 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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Handwritten initials 'Gh' in the bottom left corner.

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	Frecuentes
	Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Bronquitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes Raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos cardíacos	Extrasístoles	Poco frecuentes
	Palpitaciones	Raras
	Taquicardia	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Dolor orofaríngeo	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Tos	Frecuentes
Disfonía	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Fracturas**	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes

*, ** Ver a continuación "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC con una exacerbación en el año anterior (n = 3.255), el número de casos de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 97,9 con FF/VI 184/22, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 y 42,3 en el grupo VI 22. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1.000 pacientes-año fueron 33,6, 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1.000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal ajustados por exposición fueron 8,8 para FF/VI 184/22 frente a 1,5 para FF/VI 92/22 y 0 para VI 22.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1000 pacientes-año fue 18,4 para FF/VI 184/22 frente a 9,6 para FF/VI 92/22 y 8,0 en el grupo placebo.

Fracturas

En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3.255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas fue baja de forma global en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia mayor en todos los grupos con **RELVAR® Ellipta®** (2%) en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos (<1%). Aunque hubo más fracturas en los grupos de tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** en comparación con el grupo vilanterol 22

microgramos, las fracturas típicamente asociadas al uso de corticosteroides (por ejemplo compresión espinal/fracturas vertebrales toracolumbares, fracturas de cadera y acetabulares) se produjeron en <1% en los brazos de tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** y vilanterol. En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de fracturas fue <1%, y normalmente se asociaban con traumatismos.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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). Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

Una sobredosis de furoato de fluticasona/vilanterol puede producir signos y síntomas debido a la acción de los componentes por separado, incluyendo aquellos que se observan con una sobredosis de otros β_2 -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con furoato de fluticasona/vilanterol. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir el tratamiento de soporte necesario y 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.

Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones de los centros de toxicología.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 14 y 30 dosis.

CONSERVACIÓN:

Temperatura inferior a 25°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso.

Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.

Precauciones especiales de conservación

El inhalador debe ser usado dentro de las 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Escribir la fecha en la cual el inhalador debe desecharse en el espacio designado en la etiqueta. La fecha debe ser agregada tan pronto el inhalador se saque de la bandeja.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.447.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

11236



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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Julio 2016

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

Logo de GlaxoSmithKline

Logo de Theravance

Handwritten mark resembling the letters 'G' and 'H'.

11236



PROYECTO DE PROSPECTO

RELVAR® Ellipta®
FUROATO DE FLUTICASONA 184 mcg/VILANTEROL 22 mcg
 Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis de **RELVAR® Ellipta®** 184/22 mcg contiene:
 Furoato de Fluticasona micronizado¹ 200 mcg; Vilanterol^{1,2} 25 mcg³; Lactosa monohidrato c.s.p. 25 mg; Estearato de Magnesio 125 mcg.

¹ La cantidad de cada sustancia activa puede ser ajustada para reflejar la pureza asignada de las sustancias de partida

² Como vilanterol trifrenatato

³ 25 mcg de vilanterol equivalen a 40 mcg de vilanterol trifrenatato

Cada inhalación de **RELVAR® Ellipta®** 184/22 mcg dispensa una dosis (dosis que sale de la boquilla) de 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto corresponde a una dosis pre-dispensada de 200 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Adrenérgicos en combinación con otras drogas. (Código ATC: R03AK10).

INDICACIONESAsma:

RELVAR® Ellipta® está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad cuando la administración de una combinación (agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado) sea apropiada:

- pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Furoato de fluticasona y vilanterol representan dos clases de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista selectivo β_2 de acción prolongada).

Efectos farmacodinámicosFuroato de fluticasona

Furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorinado con una potente actividad anti-inflamatoria. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas del asma y EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos tipos celulares (por ejemplo, eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, citoquinas y quimioquinas involucradas en la inflamación).

Vilanterol trifrenatato

Vilanterol trifrenatato es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA por su sigla en inglés). El efecto farmacológico de los fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos, incluido vilanterol trifrenatato, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación del adenosín trifosfato (ATP) al adenosín monofosfato - 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles del AMP cíclico produce la

Página 1 de 16

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

CH

relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Se producen interacciones moleculares entre los corticosteroides y LABAs, por las que los esteroides activan el gen del receptor β_2 aumentando el número de receptores y la sensibilidad, y los LABAs preparan al receptor glucocorticoide para la activación dependiente de esteroides y aumentan la translocación nuclear celular. Estas interacciones sinérgicas se reflejan en un aumento de la actividad antiinflamatoria, que se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en una variedad de células inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma y EPOC. En estudios de biopsias de las vías respiratorias con furoato de fluticasona y vilanterol se ha demostrado también la sinergia entre corticosteroides y LABAs a las dosis clínicas de los medicamentos en pacientes con EPOC.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Tres estudios fase III aleatorizados, doble ciego (HZA106827, HZA106829 y HZA106837) de diferente duración, evaluaron la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos estaban utilizando CSI (corticosteroides inhalados) con o sin LABA durante al menos 12 semanas antes de la visita 1. En el estudio HZA106837 todos los pacientes tuvieron al menos una exacerbación que requirió tratamiento con corticosteroides orales en el año anterior a la visita 1. HZA106827 tuvo una duración de 12 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=201] y furoato de fluticasona 92 microgramos [n=205] en comparación con placebo [n=203], todos ellos administrados una vez al día. HZA106829 tuvo una duración de 24 semanas y evaluó la eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos [n=197] y furoato de fluticasona 184 microgramos [n=194] ambos administrados una vez al día en comparación con 500 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día [n=195].

En HZA106827/HZA106829 los criterios co-primarios de eficacia fueron el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del VEF₁ valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del período de tratamiento en todos los sujetos y la media ponderada de los valores seriados del VEF₁ durante 0 a 24 horas después de la administración de la dosis calculado en un subconjunto de los sujetos al final del periodo de tratamiento. El cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el tratamiento fue un criterio secundario robusto. Los resultados de los criterios primarios y de los principales criterios secundarios de estos estudios se describen en la **Tabla 1**.

11236

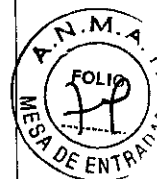


Tabla 1. Resultados de los criterios primarios y principales criterios secundarios en HZA106827 y HZA106829

N° de estudio	HZA106829		HZA106827	
Dosis de tratamiento de FF/VI*(microgramos)	FF/VI 184/22 una vez al día vs FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs PF 500 dos veces al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs FF 92 una vez al día	FF/VI/92/22 una vez al día vs placebo una vez al día
Cambios respecto a los valores basales en el VEF₁ valle por el método de Última Observación Realizada (LOCF – por su sigla en inglés)				
Diferencia de tratamiento	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Media ponderada de los valores seriados del VEF₁ en las 0-24 horas después de la dosis				
Diferencia de tratamiento	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
Valor p (IC 95%)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate				
Diferencia entre tratamientos	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin síntomas				
Diferencia entre tratamientos	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valor p (IC 95%)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la mañana				
Diferencia entre tratamientos	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Cambios respecto a los valores basales en el flujo espiratorio máximo por la noche				
Diferencia entre tratamientos	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
Valor p (IC 95%)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

HZA106837 tuvo una duración de tratamiento variable (desde un mínimo de 24 semanas a un máximo de 76 semanas, en el que la mayoría de los pacientes fueron tratados durante al menos 52 semanas). En HZA106837, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos [n=1.009] como FF 92 microgramos [n=1.010] ambos administrados una vez al día. En HZA106837 el criterio primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación asmática grave. Una exacerbación asmática grave se definió como un empeoramiento del asma que requirió el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días, o una hospitalización o visita a urgencias como consecuencia de que el asma requirió el uso de corticosteroides sistémicos. Se evaluó también como criterio secundario el cambio medio ajustado respecto los valores basales en el VEF₁ valle.

En HZA106837 el riesgo de tener una exacerbación asmática grave en pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos se redujo en un 20% en comparación con FF 92 microgramos en monoterapia (hazard ratio 0,795; p=0,036 IC 95%

0,642; 0,985). La tasa de exacerbaciones asmáticas graves por paciente y año fue 0,19 en el grupo FF 92 microgramos (aproximadamente 1 cada 5 años) y 0,14 en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos (aproximadamente 1 cada 7 años). La proporción de la tasa de exacerbaciones para furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos frente a FF 92 microgramos fue 0,755 (IC 95% 0,603; 0,945). Esto representa una reducción del 25% en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves para los sujetos tratados con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos ($p=0,014$). El efecto broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol se mantuvo durante un año de tratamiento en el que no hubo evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia). Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos demostró de forma consistente la mejora en el VEF₁ valle de 83 ml a 95 ml en las semanas 12, 36 y 52 y al final del estudio en comparación con FF 92 microgramos ($p<0,001$ IC 95% 52; 126 ml al final del estudio). El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos estuvieron bien controlados (ACQ7 $\leq 0,75$) al final del tratamiento en comparación con el 36% de los sujetos en el grupo FF 92 microgramos ($p<0,001$ IC 95% 1,23; 1,82).

Estudios frente a las combinaciones con salmeterol/propionato de fluticasona

En un estudio de 24 semanas de duración (HZA113091) en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente se demostró mejoras en la función pulmonar respecto a los valores basales tanto con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos administrado una vez al día por la noche como con salmeterol/PF 50/250 microgramos administrado dos veces al día. El aumento medio ajustado entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada durante 0 a 24 horas del VEF₁ de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) y 377 ml (salmeterol/PF) demostró una mejora global en la función pulmonar durante 24 horas para ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 37 ml entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,162$). En el VEF₁ valle los sujetos en el grupo furoato de fluticasona/vilanterol alcanzaron un cambio medio en LS de 281 ml respecto a los valores basales y los sujetos en el grupo salmeterol/PF un cambio de 300 ml; la diferencia media ajustada entre tratamientos de 19 ml (IC 95%: -0,073; 0,034) no fue estadísticamente significativa ($p=0,485$).

No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otras combinaciones ICS/LABA que comparen de forma adecuada los efectos de las exacerbaciones en asma.

Furoato de fluticasona en monoterapia

Un estudio de 24 semanas de duración aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (FFA112059) evaluó la seguridad y eficacia de FF 92 microgramos una vez al día [$n=114$] y PF 250 microgramos dos veces al día [$n=114$] frente a placebo [$n=115$] en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente. Todos los sujetos tuvieron que estar tratados con una dosis estable de un ICS durante al menos 4 semanas antes de la visita 1 (visita de selección) y no se permitía el uso de LABAs en las 4 semanas anteriores a la visita 1. El criterio primario de eficacia fue el cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del VEF₁ valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del período de tratamiento. Un criterio secundario robusto fue el cambio respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas. En la semana 24, aumentó el VEF₁ valle en 146 ml (IC 95% 36; 257 ml; $p=0,009$) y 145 ml (IC 95% 33; 257 ml; $p=0,011$) con FF y PF respectivamente en comparación con placebo. Se aumentó el porcentaje de días sin medicación de rescate en 14,8% (IC 95% 6,9; 22,7; $p<0,001$) y 17,9% (IC 95% 10,0; 25,7; $p<0,001$) con FF y PF respectivamente frente a placebo.

Estudio de exposición a alérgenos

En un estudio (HZA113126) cruzado de cuatro brazos a dosis repetidas, controlado con placebo en pacientes con asma leve se evaluó el efecto broncoprotector de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en la respuesta asmática temprana y tardía a alérgenos inhalados. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos, FF 92 microgramos, vilanterol 22 microgramos o placebo una vez al día durante 21

días seguidos de una exposición a alérgenos 1 hora después de la dosis final. Los alérgenos fueron ácaros de polvo, caspa de gato, polen de abedul; la selección se basó en las pruebas de detección individual. Las mediciones de los valores seriados del VEF₁ se compararon con los valores previos a la exposición a alérgenos medidos tras la inhalación de solución salina (valores iniciales). En general, se observaron efectos mayores sobre la respuesta asmática temprana con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos en comparación con FF 92 microgramos o vilanterol 22 microgramos en monoterapia. Tanto furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos como FF 92 microgramos suprimieron prácticamente la respuesta asmática tardía en comparación con vilanterol en monoterapia. Furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos proporcionó una mayor protección frente a la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos en comparación con FF y vilanterol en monoterapia evaluada el Día 22 mediante la prueba de provocación con metacolina.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con RELVAR® Ellipta® en uno o más grupos de la población pediátrica en asma (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona y vilanterol administrados por vía inhalatoria como furoato de fluticasona/vilanterol fue en promedio de 15,2% y 27,3%, respectivamente. La biodisponibilidad oral tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol fue baja, un promedio de 1,26% y <2%, respectivamente. Teniendo en cuenta esta baja biodisponibilidad oral, la exposición sistémica de furoato de fluticasona y vilanterol tras la inhalación es debida principalmente a la absorción de la porción inhalada de la dosis liberada al pulmón.

Distribución

Tras la administración intravenosa, tanto furoato de fluticasona como vilanterol se distribuyen ampliamente con unos volúmenes de distribución promedios en estado estacionario de 661 l y 165 l, respectivamente. Tanto furoato de fluticasona como vilanterol tienen una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de furoato de fluticasona y vilanterol en plasma humano fue alta, un promedio >99,6% y 93,9%, respectivamente. No hubo una disminución en el alcance de la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en sujetos con insuficiencia renal o hepática. Furoato de fluticasona y vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P (P-gp), sin embargo, se considera poco probable que la administración concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol con inhibidores P-gp altere la exposición sistémica de furoato de fluticasona o vilanterol ya que ambas son moléculas que se absorben bien.

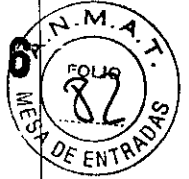
Biotransformación

En base a los resultados *in vitro*, las principales rutas del metabolismo de furoato de fluticasona y vilanterol en humanos están mediadas principalmente por el CYP3A4. Furoato de fluticasona se metaboliza principalmente mediante hidrólisis del grupo carbotiato S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida. Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad β_1 y β_2 agonista significativamente reducida.

Eliminación

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.

Tras la administración oral, vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces, aproximadamente 70% y 30% de la dosis radioactiva respectivamente en un estudio en humanos radiomarcado realizado por vía oral. La vida media plasmática de eliminación aparente de vilanterol tras una administración única



inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue, de promedio, 2,5 horas. La vida media de acumulación efectiva de vilanterol, determinada por la administración inhalada de dosis repetidas de vilanterol 25 microgramos, es de 16,0 horas en sujetos con asma y de 21,3 horas en sujetos con EPOC.

Población pediátrica

No se recomiendan modificaciones de las dosis en adolescentes (12 años o mayores). No se ha estudiado la farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 12 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol se determinaron en los estudios fase III en asma y EPOC. No hubo evidencia de que la edad (12-84) afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma. No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos con asma y EPOC.

Insuficiencia renal

Un estudio clínico farmacológico de furoato de fluticasona/vilanterol mostró que la insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) no supuso una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol o unos efectos sistémicos más marcados de los agonistas β_2 o corticosteroides en comparación con los sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, hubo un aumento de la exposición sistémica a furoato de fluticasona (hasta tres veces lo medido mediante $ABC_{(0-24)}$) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El aumento de la exposición sistémica de furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B; furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos) se asoció con una reducción promedio de 34% en el cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. La exposición sistémica de la dosis normalizada de furoato de fluticasona fue similar en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B o C).

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, no hubo un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A, B o C).

No hubo efectos clínicamente relevantes de la combinación furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos sistémicos de los β -adrenérgicos (ritmo cardíaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 22 microgramos) o con insuficiencia hepática grave (vilanterol, 12,5 microgramos) en comparación con sujetos sanos.

Otras poblaciones especiales

En sujetos con asma, el $ABC_{(0-24)}$ estimado de furoato de fluticasona para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (12-13% de los sujetos) fue un promedio de 33% a 53% mayor en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que una mayor exposición sistémica en esta población esté asociada con un efecto mayor en la excreción de cortisol en orina de 24 horas. En promedio, se prevé que la $C_{m\acute{a}x}$ de vilanterol sea de 220 a 287% mayor y el $ABC_{(0-24)}$ comparable para aquellos sujetos con antecedentes asiáticos en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que esta $C_{m\acute{a}x}$ de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardíaco.

Género, peso e IMC

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC (índice de masa corporal) influyeran



11236

en la farmacocinética de furoato de fluticasona en base al análisis farmacocinético poblacional de los resultados de fase III en 1.213 sujetos con asma (712 mujeres).

No hubo evidencia de que el género, el peso o el IMC influyeran en la farmacocinética de vilanterol en base a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 mujeres).

No es necesario el ajuste de dosis por género, peso o IMC.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Asma

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Una inhalación de **RELVAR® Ellipta®** 184/22 microgramos una vez al día.

Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 15 minutos tras la inhalación de **RELVAR® Ellipta®**. Sin embargo, se debe informar al paciente que es necesario el uso regular diario para mantener el control de los síntomas del asma y que debe continuar usándolo aun cuando no tenga síntomas.

Si aparecen síntomas en los períodos entre dosis, se debe usar un agonista β_2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis de baja a intermedia de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β_2 de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos. Si los pacientes no están adecuadamente controlados con **RELVAR® Ellipta®** 92/22 microgramos, se puede aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de furoato de fluticasona/vilanterol que reciban siga siendo la óptima y solo se modifique a criterio médico. Se debe ajustar la dosis de forma que se administre la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista β_2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de **RELVAR® Ellipta®** 184/22 microgramos.

La dosis máxima recomendada es **RELVAR® Ellipta®** 184/22 microgramos una vez al día.

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de **RELVAR® Ellipta®** que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) en base a la gravedad de su enfermedad. Los médicos deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 92 microgramos de furoato de fluticasona (FF) es aproximadamente equivalente a 250 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día, mientras que 184 microgramos de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día.

Niños menores de 12 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **RELVAR® Ellipta®** en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma. No hay datos disponibles.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

En estudios con sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave se observó un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ambos $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) (ver **Propiedades farmacocinéticas**). Se debe tener precaución cuando se prescriben dosis a pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con los corticosteroides. La dosis máxima para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave es de 92/22 microgramos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Modo de administración

RELVAR® Ellipta® se administra solo por vía inhalatoria.

Debe administrarse a la misma hora del día, cada día. La decisión final sobre si la administración debe ser por la mañana o por la noche se deja a elección del médico.

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

Si se conserva en heladera, se debe dejar que el inhalador vuelva a temperatura ambiente durante por lo menos una hora antes de utilizarlo.

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

Cuando el inhalador se utiliza por primera vez, no es necesario comprobar que funciona correctamente, ni prepararlo de ninguna forma especial para su uso. Se deben seguir las instrucciones de uso paso a paso.

El inhalador **Ellipta®** está envasado en una bandeja que contiene un sachet con desecante para reducir la humedad. Una vez abierto se debe desechar el sachet con desecante.

Se debe advertir al paciente que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis.

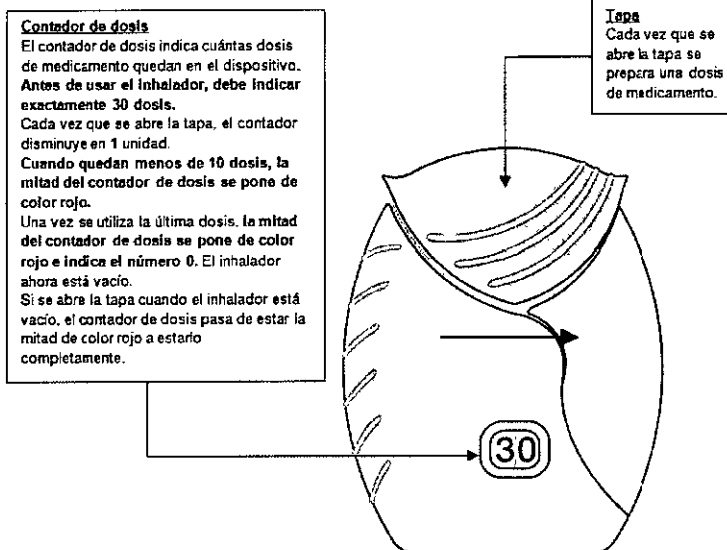
Cuando se saca el inhalador de la bandeja, estará en la posición "cerrado". La fecha de "desechar el", debe escribirse en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador debe desecharse. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

Las instrucciones de uso paso a paso para el inhalador **Ellipta®** se muestran a continuación:

Instrucciones de uso

1- Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador

Si la tapa del inhalador se abre y 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 administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.



2- Cómo preparar una dosis

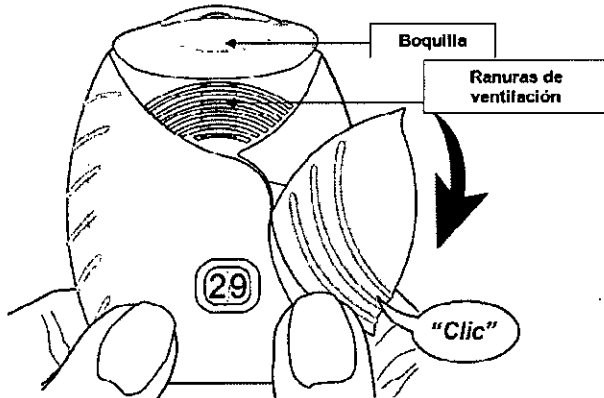
Abrir la tapa cuando esté preparado para administrarse una dosis. **No agitar el inhalador.**

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

El medicamento está ahora preparado 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 el medicamento. Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.

11230



3- Cómo inhalar el medicamento

Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda.

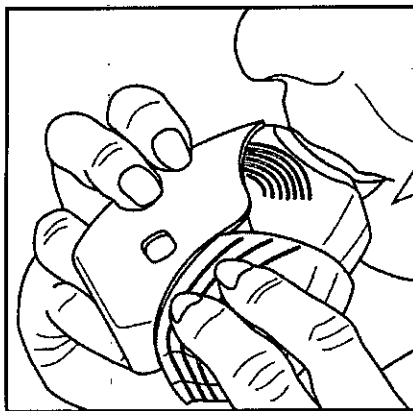
No espirar dentro del inhalador.

Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la misma.

No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos.

Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la respiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).

- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.



Los labios se ajustan sobre la forma contorneada de la boquilla para la inhalación.¶

No bloquear la ranura de ventilación con los dedos.¶

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

4- Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

Si quiere limpiar la boquilla utilice un **pañuelo seco** antes de cerrar la tapa.

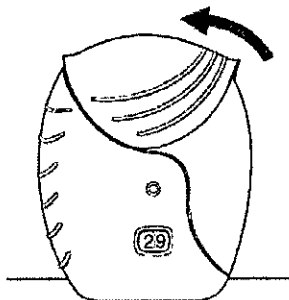
Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

Enjuagarse la boca con agua, una vez utilizado el inhalador.

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

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

11236



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Empeoramiento de la enfermedad

El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma, para lo que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol en asma sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

Durante el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol pueden producirse eventos adversos relacionados con el asma y exacerbaciones de la enfermedad. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®**.

Broncoespasmo paradójal

Tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójal con un aumento inmediato en las sibilancias. Se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares

Se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo taquicardia supraventricular y extrasístoles, con medicamentos simpaticomiméticos, incluido **RELVAR® Ellipta®**. Por lo tanto, furoato de fluticasona/vilanterol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipocalcemia no corregida o pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se debe usar la dosis de 92/22 microgramos y se debe controlar a los pacientes por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del

CH

comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Furoato de fluticasona/vilanterol se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Hiperglucemia

Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la aparición de neumonía en pacientes con EPOC que reciben furoato de fluticasona/vilanterol. También hubo un aumento en la incidencia de neumonías que requirieron hospitalización. En algunos casos, estos acontecimientos de neumonía fueron mortales (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los médicos deben permanecer atentos ante un posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones por EPOC. Entre los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben furoato de fluticasona/vilanterol se incluyen fumadores actuales, pacientes con antecedentes de neumonía previa, pacientes con un índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un VEF₁ (volumen espiratorio forzado) $<50\%$ del normal. Estos factores se deben considerar cuando se prescribe furoato de fluticasona/vilanterol y se debe volver a evaluar el tratamiento si se produce neumonía. **RELVAR® Ellipta®** 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de que se produzcan reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue frecuente con la dosis más alta. La incidencia de neumonía en pacientes con asma que utilizaban la dosis de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol fue numéricamente mayor en comparación con los que recibían la dosis de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol o placebo (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). No se identificaron factores de riesgo.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Interacciones

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/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 β_2 -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β_2 -adrenérgicos no selectivos y selectivos a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido clearance 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), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, por lo que se recomienda evitar el uso concomitante. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y

11236



ketoconazol (400 mg), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del $ABC_{(0-24)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ 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 $ABC_{(0-t)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ 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 β_2 como el ritmo cardíaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QTcF.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

Furoato de fluticasona y vilanterol son ambos sustratos de la glicoproteína-P (P-gp). En un estudio clínico farmacológico realizado en sujetos sanos a los que se administró conjuntamente vilanterol y verapamilo, potente inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A4, no se observó ningún efecto significativo en la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. RELVAR® Eliipta® no debe utilizarse en combinación con otros agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con glucocorticoides o β_2 -agonistas. La administración de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol no conllevaba ninguna nueva toxicidad significativa.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios ni carcinogénico en estudios de inhalación en tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones similares a las dosis máximas recomendadas en humanos basadas en el ABC.

Trifenatato de vilanterol

En estudios de toxicidad genética, vilanterol (como α -fenilcinamato) y el ácido trifetilacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifetilacético) no representa un peligro genotóxico para humanos.

De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas β_2 , en los estudios de inhalación a tiempo real trifetilacético de vilanterol 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 2 ó 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, en base al ABC.

Toxicidad reproductiva

Furoato de fluticasona

Los efectos observados tras la administración inhalada de furoato de fluticasona en combinación con vilanterol en ratas fueron similares a los que se observaron con furoato de fluticasona en monoterapia. El 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 3 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, basada en el ABC.

ff

Trifenatato de vilanterol

El trifenatato de vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el trifenatato de vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros β_2 -agonistas (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternal y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 84 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el ABC.

Ni el furoato de fluticasona ni el trifenatato de vilanterol tuvieron efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo pre y post-natal en ratas

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (Ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifenatato en mujeres embarazadas.

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

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de furoato de fluticasona o vilanterol trifenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y β_2 agonistas fueron detectados en la leche materna (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona/vilanterol trifenatato sobre la fertilidad (Ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los resultados de ensayos clínicos amplios en asma y en EPOC fueron utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a furoato de fluticasona/vilanterol. En el programa de desarrollo clínico en asma fueron incluidos un total de 7.034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6.237 sujetos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Las reacciones adversas de furoato de fluticasona y vilanterol notificadas con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. A excepción de la neumonía y las fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los ensayos clínicos, la neumonía y las fracturas se observaron generalmente con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran clasificadas por órganos y frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente criterio: 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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infecciones del tracto respiratorio superior Bronquitis Gripe Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes Raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos cardiacos	Extrasístoles Palpitaciones Taquicardia	Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo Sinusitis Faringitis Rinitis Tos Disfonía	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda Fracturas** Espasmos musculares	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes

* ** Ver a continuación "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

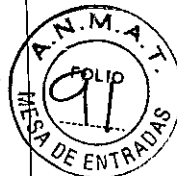
Neumonía

En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC con una exacerbación en el año anterior ($n = 3.255$), el número de casos de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 97,9 con FF/VI 184/22, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 y 42,3 en el grupo VI 22. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1.000 pacientes-año fueron 33,6, 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1.000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal ajustados por exposición fueron 8,8 para FF/VI 184/22 frente a 1,5 para FF/VI 92/22 y 0 para VI 22.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 18,4 para FF/VI 184/22 frente a 9,6 para FF/VI 92/22 y 8,0 en el grupo placebo.

Fracturas

11238



En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3.255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas fue baja de forma global en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia mayor en todos los grupos con **RELVAR® Ellipta®** (2%) en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos (<1%). Aunque hubo más fracturas en los grupos de tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos, las fracturas típicamente asociadas al uso de corticosteroides (por ejemplo compresión espinal/fracturas vertebrales toracolumbares, fracturas de cadera y acetabulares) se produjeron en <1% en los brazos de tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** y vilanterol. En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de fracturas fue <1%, y normalmente se asociaban con traumatismos.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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) y al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Argentina S.A al 011-4725-8900.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

Una sobredosis de furoato de fluticasona/vilanterol puede producir signos y síntomas debido a la acción de los componentes por separado, incluyendo aquellos que se observan con una sobredosis de otros β_2 -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con furoato de fluticasona/vilanterol. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir el tratamiento de soporte necesario y 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.

Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones de los centros de toxicología.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 30 dosis.

CONSERVACIÓN

Temperatura inferior a 25°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso.

Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.447.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Página 15 de 16

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

CH

11238



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

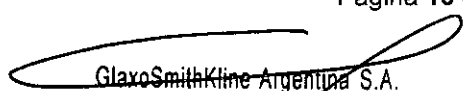
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Julio 2016

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

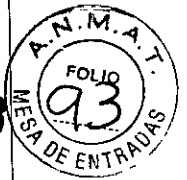
Logo de GlaxoSmithKline
Logo de Theravance

Página 16 de 16


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

CA

11230



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RELVAR® Ellipta®
FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg/VILANTEROL 22 mcg
FUROATO DE FLUTICASONA 184 mcg/VILANTEROL 22 mcg
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

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 la 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 **RELVAR® Ellipta®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar **RELVAR® Ellipta®**
3. Cómo usar **RELVAR® Ellipta®**
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de **RELVAR® Ellipta®**
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso paso a paso

1. Qué es **RELVAR® Ellipta®** y para qué se utiliza

RELVAR® Ellipta® contiene dos principios activos: furoato de fluticasona y vilanterol. Existen dos concentraciones diferentes de **RELVAR® Ellipta®**: furoato de fluticasona 92 microgramos/vilanterol 22 microgramos y furoato de fluticasona 184 microgramos/vilanterol 22 microgramos.

La concentración de 92/22 microgramos se utiliza para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**) en adultos, así como para el tratamiento del **asma** en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

La concentración de 184/22 microgramos se utiliza para el tratamiento del **asma** en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

RELVAR® Ellipta® se debe utilizar todos los días y no únicamente cuando tiene dificultad para respirar u otros síntomas del asma y la 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 "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

Furoato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides, a menudo llamados simplemente esteroides. Los corticosteroides reducen la inflamación. Además reducen la hinchazón (inflamación) e irritación de las pequeñas vías aéreas en los pulmones y alivian de forma gradual los problemas respiratorios. Los corticosteroides también ayudan a prevenir los ataques de asma y el empeoramiento de la EPOC.

Vilanterol pertenece a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada. Actúa relajando los músculos de las pequeñas vías aéreas en los pulmones. Esto ayuda a abrir las vías respiratorias y facilita la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando se usa de forma regular, ayuda a que las pequeñas vías aéreas de los pulmones permanezcan abiertas.

Página 1 de 8

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



El uso regular de estos dos principios activos juntos, le ayudará a controlar sus dificultades respiratorias, más que cualquiera de los medicamentos por separado.

El asma es una enfermedad pulmonar crónica grave en la que los músculos que rodean las vías respiratorias más pequeñas se estrechan (*broncoconstricción*) y se hinchan e irritan (*inflamación*). Los síntomas van y vienen e incluyen dificultad para respirar, sibilancias, opresión en el pecho y tos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar crónica grave en donde las vías respiratorias se inflaman y se engrosan. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos, molestias en el pecho y tos acompañada de mucosidad. **RELVAR® Ellipta®** ha demostrado reducir los brotes de los síntomas que acompañan a la EPOC.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RELVAR® Ellipta®

No use RELVAR® Ellipta®

- si es **alérgico** a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que lo anterior le aplica, **no use RELVAR® Ellipta®** hasta haber consultado con su médico.

Tenga especial cuidado con RELVAR® Ellipta®

Consulte a su médico antes de empezar a usar **RELVAR® Ellipta®**:

- si tiene **problemas hepáticos**, ya que puede ser más propenso a tener efectos adversos. Si tiene problemas hepáticos moderados o graves, su médico limitará su dosis a la concentración más baja de **RELVAR® Ellipta®** (92/22 microgramos una vez al día).
- si tiene **problemas cardíacos o tensión arterial alta**.
- si tiene tuberculosis (TB) pulmonar o cualquier otra infección desde hace tiempo o que no haya sido tratada.
- si tiene antecedentes de diabetes.
- si tiene problemas en la glándula tiroides.
- si tiene bajos niveles de potasio en sangre.

Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

Dificultad respiratoria inmediata

Si su respiración o las sibilancias empeoran inmediatamente después de utilizar **RELVAR® Ellipta®**, **deje de usarlo y busque ayuda médica** inmediatamente.

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 con su médico tan pronto como sea posible si desarrolla cualquiera de esos síntomas.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado para el tratamiento del asma en niños menores de 12 años de edad, o en niños y adolescentes de cualquier edad para el tratamiento de la EPOC.

Otros medicamentos y RELVAR® Ellipta®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría 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:

GH

- beta-bloqueantes, como metoprolol, utilizado en el tratamiento de **la tensión arterial alta o enfermedades del corazón.**
- ketoconazol, para tratar **infecciones por hongos.**
- ritonavir, para tratar **VIH.**
- agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, como salmeterol.

Consulte con su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo

El uso de RELVAR® Ellipta® en mujeres embarazadas solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos.

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.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se puede descartar que exista riesgo para los lactantes alimentados con leche materna.

Si está en periodo de lactancia, **consulte con su médico** antes de utilizar **RELVAR® Ellipta®**.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **RELVAR® Ellipta®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900

Conducción y uso de máquinas

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

RELVAR® Ellipta® contiene lactosa

Si le han diagnosticado una intolerancia a ciertos azúcares, o a la proteína de la leche, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

3. Cómo usar RELVAR® Ellipta®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte con su médico.

Cuánto usar

Asma

La dosis recomendada en el tratamiento del asma es de una inhalación (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) una vez al día, administrada a la misma hora cada día.

Si tiene asma grave, su médico puede decidir que se administre una inhalación del inhalador que contiene la concentración más alta (184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol). Esta dosis también se utiliza una vez al día, a la misma hora cada día.

EPOC

La dosis recomendada en el tratamiento de la EPOC es de una inhalación (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) una vez al día, administrada a la misma hora cada día.

La concentración más alta de **RELVAR® Ellipta®** no es adecuada para el tratamiento de la EPOC.

Use RELVAR® Ellipta® a la misma hora cada día ya que es eficaz durante 24 horas.

Es muy importante que utilice este medicamento todos los días, como le haya recomendado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas ni durante el día ni durante la noche.

RELVAR® Ellipta® no se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias.

Si tiene este tipo de ataques debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

11236



Si siente que se queda sin respiración o tiene sibilancias más frecuentemente de lo normal, o si está utilizando su inhalador de "rescate" de acción rápida más a menudo de lo habitual, acuda a su médico.

Cómo usar RELVAR® Ellipta®

Para obtener la información completa lea las "Instrucciones de uso paso a paso" incluidas tras la sección 6 de este prospecto.

No es necesario preparar RELVAR® Ellipta® de ninguna forma especial, ni siquiera la primera vez que se va a utilizar.

Si los síntomas no mejoran

Si los síntomas (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 RELVAR® Ellipta® del que debe

Si accidentalmente toma más RELVAR® Ellipta® de lo recomendado por su médico, consulte con su médico.

Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, sentirse tembloroso o tener dolor de cabeza.

Si ha utilizado más medicamento de lo indicado durante un periodo de tiempo prolongado, es especialmente importante que reciba asesoramiento de su médico. Esto se debe a que dosis mayores de RELVAR® Ellipta® pueden reducir la cantidad de hormonas esteroideas producidas de forma natural por su cuerpo.

Si olvidó usar RELVAR® Ellipta®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

Si tiene sibilancias o ahogo, o desarrolla cualquier otro síntoma de un ataque de asma, **utilice su inhalador de "rescate" de acción rápida** (por ejemplo salbutamol), y busque asesoramiento médico.

No deje de utilizar RELVAR® Ellipta® sin consultar

Utilice este medicamento durante el tiempo que le haya recomendado su médico. Sólo será eficaz durante el tiempo que siga utilizándolo. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, incluso si se encuentra mejor.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles eventos adversos

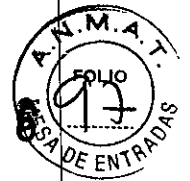
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas con RELVAR® Ellipta® son raras (pueden afectar a menos de 1 persona de cada 1.000). Si tras la administración de RELVAR® Ellipta®, tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación, **deje de utilizar este medicamento y póngase en contacto con su médico inmediatamente.**

- Erupción en la piel (*urticaria*) o enrojecimiento.
- Hinchazón, algunas veces en cara o boca (*angioedema*)
- Aumento de las sibilancias, tos o dificultad para respirar
- Sensación de debilidad repentina o mareo (que puede provocar colapso o pérdida de conciencia).

11230



Dificultades respiratorias inmediatas

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

Neumonía (infección pulmonar) (evento adverso frecuente)

Si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación mientras está utilizando **RELVAR® Ellipta®**, consulte con 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

Otros eventos adversos incluyen:

Eventos adversos muy frecuentes pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- dolor de cabeza
- resfriado común

Eventos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- aftas, protuberancias en la boca o en la garganta causados por una infección por hongos (*candidiasis*). Enjuagar la boca con agua inmediatamente después de usar **RELVAR® Ellipta®** puede ayudar a que este efecto adverso no se produzca
- inflamación de los pulmones (*bronquitis*)
- infección de los senos nasales o garganta
- gripe
- dolor e irritación en la parte posterior de la boca y garganta
- inflamación de los senos
- picor, moqueo o nariz taponada
- tos
- alteraciones en la voz
- debilitamiento de los huesos que puede producir fracturas
- dolor de estómago
- dolor de espalda
- temperatura elevada (*fiebre*)
- dolor en las articulaciones
- Espasmos musculares

Eventos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- latido del corazón irregular

Eventos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- reacciones alérgicas
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia).
- Siente el latido de su corazón (palpitaciones)
- Temblor
- Ansiedad

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.

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 al 0800-333-1234

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline

Página 5 de 8

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



11236

Argentina S.A. al 4725-8900

5. Conservación de RELVAR® Ellipta®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Temperatura inferior a 25°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso.

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

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad y **no abrir la tapa de aluminio de la bandeja hasta que esté preparado para inhalar.**

Una vez abierta la bandeja, el inhalador puede utilizarse durante un plazo de 6 semanas, contando desde la fecha de apertura de la bandeja.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico como 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 RELVAR® Ellipta®

-Los principios activos son furoato de fluticasona y vilanterol. Cada inhalación proporciona una dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) de 92 o 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

-Los demás componentes son lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

RELVAR® Ellipta® es un polvo blanco. El dispositivo Ellipta® es un inhalador de color gris claro con 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 una bolsa desecante para reducir la humedad en el envase. Una vez abierta la tapa de la bandeja, tire el desecante, no lo ingiera o lo inhale. El dispositivo no necesita ser conservado en la bandeja de aluminio laminado una vez que se ha abierto.

El inhalador contiene dos tiras de aluminio laminado de 14 o 30 dosis.

Instrucciones de uso paso a paso

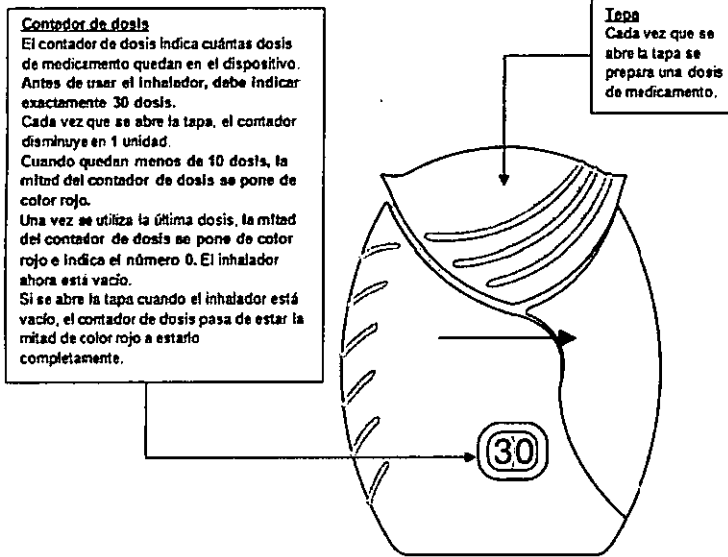
¿Qué es el inhalador Ellipta®?

La primera vez que utilice el inhalador Ellipta®, no necesita comprobar que funciona correctamente, ya viene preparado para ser utilizado directamente. Sólo siga estas instrucciones de uso paso a paso. El inhalador está envasado en una bandeja que contiene una bolsa desecante, para reducir la humedad. Tire el desecante, no lo ingiera o lo inhale. Cuando saque el inhalador de la bandeja, estará en la posición de "cerrado". **No lo abra hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** Cuando se abre la bandeja, se debe anotar la fecha de "desechar el" en el espacio designado para ello que aparece en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha el inhalador no debe utilizarse más. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

1- Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador

Si la tapa del inhalador se abre y 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 administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

CH



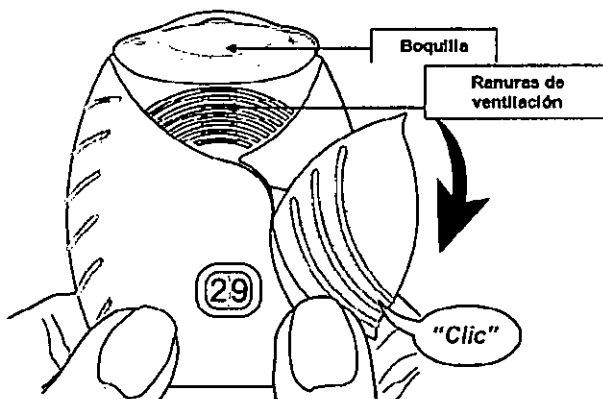
2- Cómo preparar una dosis

Abrir la tapa cuando esté preparado para administrarse una dosis. No agitar el inhalador.

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

El medicamento está ahora preparado 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 el medicamento. Llévelo al farmacéutico y solicite ayuda.



3- Cómo inhalar el medicamento

Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda.

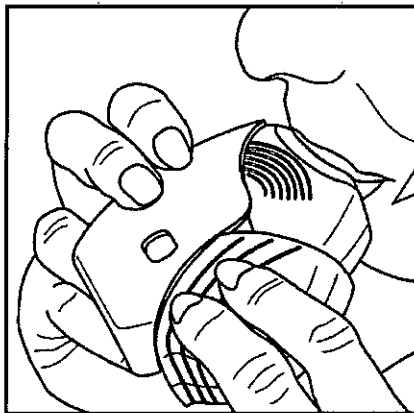
No espirar dentro del inhalador.

Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la misma.

No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos.

Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la respiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).

- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.



Los labios se ajustan sobre la forma contorneada de la boquilla para la inhalación.

No bloquear la ranura de ventilación con los dedos. ¶

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

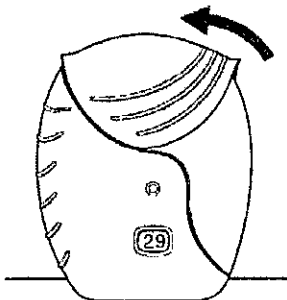
4- Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

Si quiere limpiar la boquilla utilice un pañuelo seco antes de cerrar la tapa.

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

Enjuagarse la boca con agua, una vez utilizado el inhalador.

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



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.447.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Julio 2016

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

Logo de GlaxoSmithKline

Logo de Theravance