



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-29764521-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-29764521-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRELEGY ELLIPTA / UMECLIDINIO - VILANTEROL – FLUTICASONA FUROATO; forma farmacéutica y concentración: Polvo para inhalar / 62,5 mcg - 25 mcg - 100 mcg; aprobada por Certificado N° 58.827.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada TRELEGY ELLIPTA / UMECLIDINIO - VILANTEROL – FLUTICASONA FUROATO; forma farmacéutica y concentración: Polvo para inhalar / 62,5 mcg - 25 mcg - 100 mcg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-66962436-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-66963426-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.827 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-29764521-APN-DGA#ANMAT

lp

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.07.05 19:42:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.05 19:42:42 -03:00

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

Venta Bajo Receta

Industria inglesa / Industria estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de TRELEGY Eliipta contiene:

- Blister de Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona micronizado¹ 100,0 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

- Blister de Umeclidinio/Vilanterol

Bromuro de umeclidinio micronizado¹ 74,2 mcg²; trifrenatato de vilanterol micronizado¹ 40 mcg³; estearato de magnesio 75 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TRELEGY Eliipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Tratamiento de mantenimiento del asma

TRELEGY Eliipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Limitaciones de uso

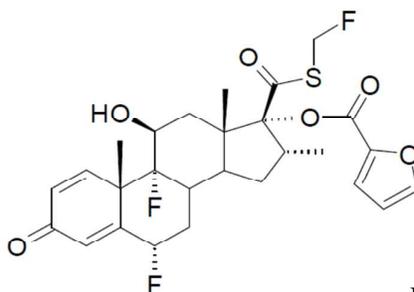
TRELEGY Eliipta NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Descripción:

TRELEGY Eliipta es un medicamento en polvo para inhalar para administrar una combinación de furoato de fluticasona (un corticoide inhalado o ICS, por las siglas en inglés de *inhaled corticosteroid*), umeclidinio (un antagonista colinérgico o LAMA, por las siglas en inglés de *long acting muscarinic antagonist* y en español de *antagonista muscarínico de acción prolongada*) y vilanterol (un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada o LABA, por las siglas en inglés de *long-acting beta 2-adrenergic agonist*) a los pacientes mediante inhalación oral.

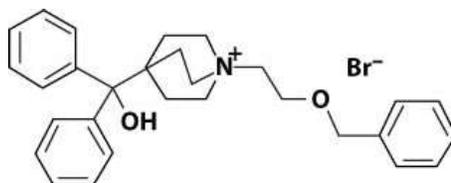
El furoato de fluticasona, un corticosteroide sintético trifluorinado, tiene el nombre químico (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-metil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il 2-furancarboxilato y la siguiente estructura química:



RE-2024-6024269-PAPI-DE-11GM

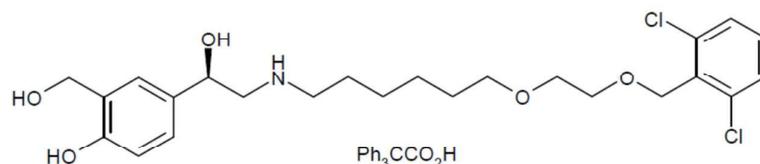
El furoato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 538,6; y la fórmula empírica es C₂₇H₂₉F₃O₆S. Es prácticamente insoluble en agua.

El bromuro de umeclidinio tiene el nombre químico 1-[2-(benziloxi)etil]-4-(hidroxidifenilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro y la siguiente estructura química:



El bromuro de vilanterol es un polvo blanco con un peso molecular de 508,5; y la fórmula empírica es C₂₉H₃₄NO₂•Br (como un compuesto de bromuro de amonio cuaternario). Es apenas soluble en agua.

El trifenolato de vilanterol tiene el nombre químico ácido trifenilacético-4-((1R)-2-[(6-{2-[2,6-diclorobenzil]oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol (1:1) y la siguiente estructura química:



El trifenolato de vilanterol es un polvo blanco con un peso molecular de 774,8; y la fórmula empírica es C₂₄H₃₃Cl₂NO₅•C₂₀H₁₆O₂. Es prácticamente insoluble en agua.

TRELEGY Ellipta es un inhalador de plástico de color gris claro y beige que contiene 2 tiras de blíster de aluminio. Un blíster contiene una mezcla de polvo blanco de furoato de fluticasona micronizado (100 mcg) y lactosa monohidrato, y el otro blister contiene una mezcla de polvo blanco de bromuro de umeclidinio micronizado (74,2 mcg equivalente a 62,5 mcg de umeclidinio), trifenolato de vilanterol micronizado (40 mcg equivalente a 25 mcg de vilanterol), estearato de magnesio y lactosa monohidrato. La lactosa monohidrato contiene proteínas de la leche. Después de la activación del inhalador, el polvo que se encuentra dentro de cada blíster se encuentra listo para dispersarse en la corriente de aire que genera el paciente al inhalar por la boquilla.

En condiciones de prueba estandarizadas *in vitro*, TRELEGY Ellipta administra 92, 55 y 22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol, respectivamente, por dosis cuando se analiza en una tasa de flujo de 60 l/min durante 4 segundos. En velocidades de flujo de 30, 60 y 90 l/min durante 4 segundos en condiciones de prueba *in vitro*, TRELEGY Ellipta brinda el ≥90% de la dosis objetivo para cada componente.

En sujetos adultos con EPOC muy severa (VEF₁/CVF [capacidad vital forzada] del <70% y VEF₁ del <30% del previsto), la media del flujo inspiratorio máximo a través del inhalador Ellipta fue de 65,8 l/min (rango de 43,5 a 94,1 l/min).

En sujetos adultos con asma severa, la media del flujo inspiratorio máximo a través del inhalador Ellipta fue de 96,6 l/min (rango de 72,4 a 124,6 l/min).

La cantidad real de fármaco administrado al pulmón dependerá de factores del paciente, como el perfil del flujo inspiratorio.

Mecanismo de acción:

TRELEGY Ellipta contiene Furoato de Fluticasona, Umeclidinio y Vilanterol.

Los mecanismos de acción que se describen a continuación para los componentes individuales se aplican a TRELEGY Ellipta. Estos fármacos representan 3 clases de medicamentos diferentes (un ICS, un LAMA y un LABA), cada uno de los cuales tiene efectos distintos en los índices clínicos y fisiológicos.

Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona es un corticosteroide trifluorado sintético con actividad antiinflamatoria. Se demostró que furoato de fluticasona *in vitro* exhibe una afinidad de unión para el receptor del glucocorticoide humano que es aproximadamente 29,9 veces la de la dexametasona y 1,7 veces la del propionato de fluticasona. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual furoato de fluticasona actúa sobre los síntomas de la EPOC y el asma. La inflamación es un componente importante en la patogénesis de la EPOC y el asma. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre múltiples tipos de células (por ejemplo, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos) y sobre mediadores involucrados en la inflamación (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas).

Los efectos específicos de furoato de fluticasona demostrados en los modelos *in vitro* e *in vivo* incluyeron la activación del elemento de respuesta del glucocorticoide, la inhibición de los factores de transcripción proinflamatorios, como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B activados (NFkB, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) y la inhibición de la eosinofilia pulmonar inducida por el antígeno en ratas sensibilizadas. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides pueden contribuir con su eficacia.

Umeclidinio

Umeclidinio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada (también conocido como anticolinérgico). Tiene afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías respiratorias, exhibe efectos farmacológicos mediante la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo que produce broncodilatación. La naturaleza competitiva y reversible del antagonismo se demostró con receptores de origen humano y animal, y preparaciones de órganos aislados. En los estudios pre-clínicos *in vitro* y también *in vivo*, la prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por la metacolina y la acetilcolina fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas.

Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. La broncodilatación posterior a la inhalación de umeclidinio es predominantemente un efecto específico del sitio.

Vilanterol

Vilanterol es un agonista selectivo de receptores beta₂-adrenérgicos de acción prolongada (LABA). Las pruebas *in vitro* demostraron que la selectividad funcional de vilanterol era similar a la de salmeterol. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo *in vitro*. Aunque los receptores-beta₂ son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial, y los receptores-beta₁ son los receptores predominantes en el corazón, también hay receptores-beta₂ en el corazón humano que comprenden del 10% al 50% del total de receptores beta-adrenérgicos. No se estableció la función precisa de estos receptores, pero plantean la posibilidad de que aun los agonistas beta₂ altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos.

El efecto farmacológico de los agonistas beta₂-adrenérgicos, incluido vilanterol, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación de la adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato – 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles de AMP cíclico produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Propiedades Farmacodinámicas:

Electrofisiología cardíaca

El efecto de umeclidinio/vilanterol en el ritmo cardíaco de los sujetos con diagnóstico de EPOC se evaluó usando un monitoreo Holter de 24 horas en estudios de 6 y 12 meses: 53 sujetos recibieron umeclidinio/vilanterol 62,5/25 mcg; 281 sujetos recibieron umeclidinio/vilanterol 125/25 mcg, y 182 sujetos recibieron placebo. No se observaron efectos clínicamente significativos en el ritmo cardíaco.

Los efectos cardiovasculares de las combinaciones dobles de furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol en sujetos sanos se presentan a continuación.

Combinación de furoato de fluticasona/vilanterol

Sujetos sanos: Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio cruzado doble ciego, de dosis múltiples, controlado con placebo y con control positivo en 85 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima (límite de confianza superior del 95%) en el QTcF respecto de placebo tras la corrección basal fue de 4,9 (7,5) milisegundos y de 9,6 (12,2) milisegundos observada 30 minutos después de la dosis para furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800/100 mcg, respectivamente.

Además, se observó un aumento dosis dependiente en la frecuencia cardíaca. La media de la diferencia máxima (límite de confianza superior del 95%) en la frecuencia cardíaca respecto de placebo tras la corrección basal fue de 7,8 (9,4) latidos/min y de 17,1 (18,7) latidos/min observada 10 minutos después de la dosis para furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800/100 mcg (8/4 veces la dosis recomendada), respectivamente.

Combinación de umeclidinio/vilanterol

Sujetos sanos: Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio cruzado doble ciego, de dosis múltiples, controlado con placebo y con control positivo en 86 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima (límite de confianza superior del 95%) en el QTcF respecto de placebo tras la corrección basal fue de 4,6 (7,1) milisegundos y de 8,2 (10,7) milisegundos para umeclidinio/vilanterol 125/25 mcg y umeclidinio/vilanterol 500/100 mcg (8/4 veces la dosis recomendada), respectivamente.

Además, se observó un aumento dosis dependiente en la frecuencia cardíaca. La media de la diferencia máxima (límite de confianza superior del 95%) en la frecuencia cardíaca respecto de placebo tras la corrección basal fue de 8,8 (10,5) latidos/min y de 20,5 (22,3) latidos/min observada 10 minutos después de la dosis para umeclidinio/vilanterol 125/25 mcg y umeclidinio/vilanterol 500/100 mcg, respectivamente.

Efectos en el eje HPA

Sujetos sanos: El furoato de fluticasona inhalado en dosis repetidas de hasta 400 mcg no se asoció con disminuciones estadísticamente significativas en el cortisol sérico o urinario en sujetos sanos. Se observaron descensos en los niveles del cortisol sérico y urinario con exposiciones al furoato de fluticasona varias veces más altas que las exposiciones observadas con la dosis terapéutica.

Sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: En un estudio de sujetos con EPOC, el tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg)/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg o furoato de fluticasona (100 o 200 mcg) durante 6 meses no afectó la excreción del cortisol urinario de 24 horas. Un estudio separado de sujetos con EPOC no demostró efectos en el cortisol sérico al cabo de 28 días de tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg)/vilanterol 25 mcg.

Sujetos con asma: Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 185 sujetos con asma no mostró diferencia entre el tratamiento una vez al día con furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg en comparación con placebo en la media ponderada del cortisol en suero (de 0 a 24 horas), el $ABC_{(0-24)}$ del cortisol en suero y el cortisol urinario de 24 horas al cabo de 6 semanas de tratamiento, mientras que prednisolona 10 mg administrada una vez al día durante 7 días produjo una supresión significativa del cortisol.

Estudios clínicos

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La eficacia clínica de TRELEGY Eliipta ha sido evaluada en tres estudios en sujetos con EPOC, incluidos bronquitis crónica y/o enfisema: El Estudio 1 (NCT01957163), el Estudio 2 (NCT02119286) y el Estudio 3 (NCT02164513).

Los Estudios 1 y 2 fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos, de 12 semanas de tratamiento en sujetos con EPOC. Entre ambos estudios, un total de 412 sujetos recibieron coadministración de umeclidinio umeclidinio 62,5 mcg + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, los componentes de TRELEGY Eliipta. Los datos comparativos *in vitro* (entrega del fármaco y distribución aerodinámica del tamaño de las partículas) respaldan la confianza en los estudios de coadministración con 62,5 mcg + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg. Estos datos no demostraron interacciones farmacéuticas y que cada componente del fármaco (furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol) se administró de manera comparable, ya sea que se administrara a través de un único inhalador Eliipta o con inhaladores separados.

La demografía poblacional para los Estudios 1 y 2 fue: Una media de edad de 64 años, 92% blancos, 66% hombres y un promedio de antecedentes de fumador 48 años-paquete; un 50% identificados como fumadores actuales. En la selección, la media del VEF₁ porcentual previsto posterior al broncodilatador fue del 46% (rango del 14% al 76%); la media de la relación VEF₁/CVF posterior al broncodilatador fue de 0,48 (rango de 0,21 a 0,70), y la media de la reversibilidad porcentual fue del 13% (rango de -24% a 86%).

El Estudio 3 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, de 52 semanas de tratamiento para comparar la eficacia clínica de TRELEGY Eliipta 100/55/22 mcg con las combinaciones de dosis fija de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg y umeclidinio/vilanterol 62,5/25 mcg. Se aleatorizaron a un total de 10.355 sujetos con EPOC con antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas o severas en los últimos 12 meses previos (2:2:1) para recibir TRELEGY Eliipta, furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol administrados una vez al día.

La demografía poblacional entre todos los tratamientos fue: Una media de edad de 65 años, 77% blancos, 66% hombres y un promedio de antecedentes de fumador de 46,6 paquete-años; un 35% se identificaron como fumadores actuales. Al entrar en el estudio, los medicamentos más frecuentes para la EPOC fueron ICS + anticolinérgico + LABA (34%), ICS + LABA (26%), anticolinérgico + LABA (8%) y anticolinérgico (7%); la media del VEF₁ porcentual previsto posterior al broncodilatador fue del 46% (desviación estándar (SD, *standard deviation*): 15%); la media de la relación VEF₁/CVF posterior al broncodilatador fue de 0,47 (SD: 0,12), y la media de la reversibilidad porcentual fue del 10% (rango de -59% a 125%).

Función pulmonar: En los Estudios 1 y 2, el criterio de valoración primario fue el cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo (previo a la dosis) el Día 85 (definido como la media de los valores del VEF₁ obtenidos 23 y 24 horas después de la dosis previa el Día 84). Para ambos estudios de EPOC, umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol demostraron un aumento estadísticamente significativo en relación con placebo + furoato de fluticasona/vilanterol (Tabla 1); se demostraron resultados similares para el criterio de valoración secundario de la media ponderada del VEF₁ (0 a 6 horas después de la dosis) el Día 84 (Tabla 1).

Figura 1. Media del cambio de los mínimos cuadrados (LS) respecto del valor basal en el VEF₁ seriado después a la dosis (ml) el Día 1

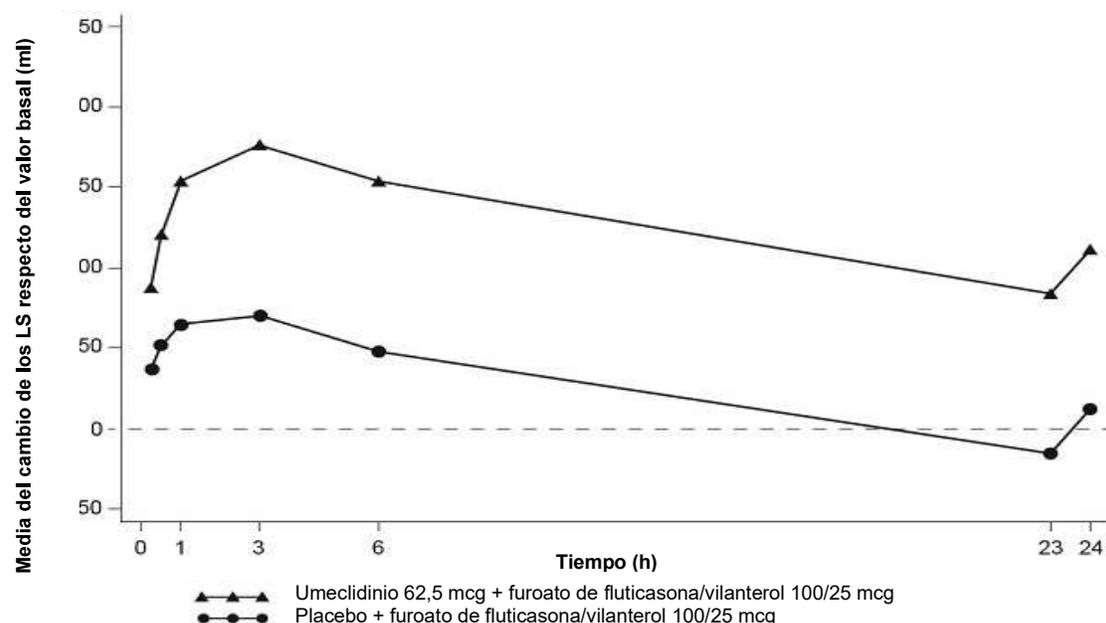
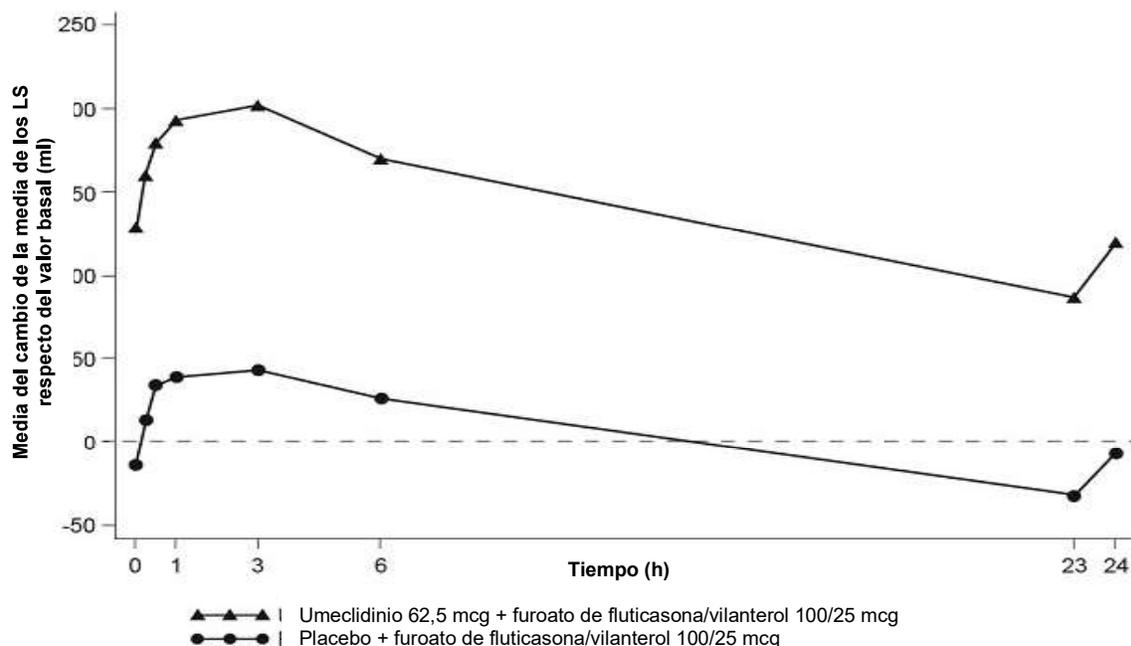


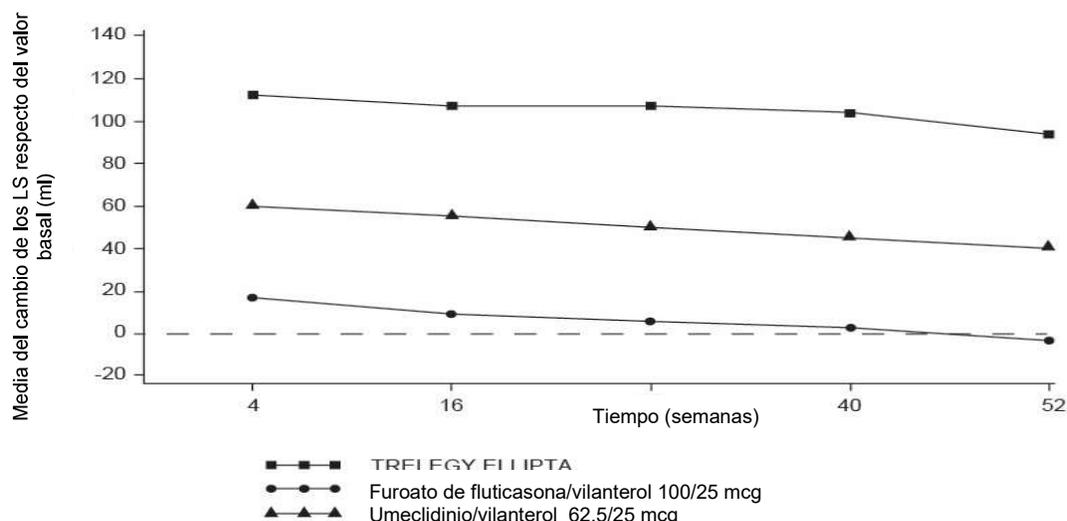
Figura 2. Media del cambio de los mínimos cuadrados (LS) respecto del valor basal en el VEF₁ seriado después a la dosis (ml) el Día 84



En el Estudio 3, el tratamiento con TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg demostró una mejora estadísticamente significativa en la función pulmonar (media del cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo en la Semana 52) en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol. La media del cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo (previo a la dosis) en la Semana 52 fue 97 ml para TRELEGY Ellipta en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol (IC 95%: 85, 109; $P < 0,001$) y 54 ml para TRELEGY Ellipta en comparación con umeclidinio/vilanterol (IC 95%: 39, 69; $P < 0,001$). Los efectos en la función pulmonar (media del cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo) de TRELEGY Ellipta en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol y

umeclidinio/vilanterol se observaron en todos los momentos durante el transcurso del estudio de 52 semanas (Figura 3).

Figura 3. Media del cambio de los mínimos cuadrados (LS) respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo (ml)



Exacerbaciones: En el Estudio 3, el criterio de valoración primario fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas y severa durante el tratamiento en sujetos con EPOC tratados con TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol. Se definió a las exacerbaciones como el agravamiento de 2 o más síntomas importantes (disnea, volumen del esputo y purulencia del esputo) o al agravamiento de cualquier síntoma importante junto con cualquiera de los siguientes síntomas menores: Dolor de garganta, resfríos (secreción nasal y/o congestión nasal), fiebre sin otra causa y aumento de la tos o sibilancias durante al menos 2 días consecutivos. Las exacerbaciones se consideraban de severidad moderada si se requería tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, y se consideraban severas si resultaban en hospitalización o muerte. Desde el punto de vista estadístico, el tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo de manera significativa la tasa anual durante el tratamiento de exacerbaciones moderadas/severas un 15% en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol y un 25% en comparación con umeclidinio/vilanterol (Tabla 2).

Tabla 2. Exacerbaciones moderadas y severas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Estudio 3)^a

Tratamiento	n	Media de la tasa anual (exacerbaciones/año)	Relación de tasa vs comparador (IC 95%)	% de reducción en la tasa de exacerbación (IC 95%)	Valor de P
TRELEGY Ellipta	4.145	0,91			
FF/VI	4.133	1,07	0,85 (0,80; 0,90)	15 (10, 20)	P<0,001
UMEC/VI	2.069	1,21	0,75 (0,70; 0,81)	25 (19, 30)	P<0,001

FF/VI=Furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg; UMEC/VI=Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 mcg.

^a Los análisis durante el tratamiento excluyeron los datos de exacerbación recopilados luego de discontinuar el tratamiento del estudio.

El tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo de forma clínica y estadísticamente significativas el riesgo de una exacerbación moderada/severa de la EPOC medida según el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol (14,8%; IC 95%: 9,3; 19,9; P<0,001) y umeclidinio/vilanterol (16,0%; IC 95%: 9,4; 22,1; P<0,001).

El tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo la tasa anual durante el tratamiento de exacerbaciones severas de la EPOC (es decir, que requieren de hospitalización o que resultan en muerte) en un 13% en

comparación con furoato de fluticasona/vilanterol (IC 95%: -1, 24; $P=0,064$), lo que no fue estadísticamente significativo. Desde el punto de vista estadístico, el tratamiento con TRELEGY Ellipta redujo de manera significativa la tasa anual durante el tratamiento de exacerbaciones severas de la EPOC un 34% en comparación con umeclidinio/vilanterol (IC 95%: 22, 44; $P<0,001$).

Calidad de vida relacionada con la salud: En los 3 estudios, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó usando el Cuestionario Respiratorio de St. George para pacientes con EPOC (SGRQ-C, *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients*), una versión más breve específica de la enfermedad derivada del Cuestionario Respiratorio de St. George original (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*). Los resultados se transformaron al SGRQ con fines de notificación. En el Estudio 1, la tasa de sujetos con respuesta durante el tratamiento en la Semana 12 (se define como respuesta a un descenso en el puntaje respecto del valor basal de 4 o más) fue del 40% para umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol vs 35% para placebo + furoato de fluticasona/vilanterol (relación de probabilidad (OR, odds ratio) de 1,2; IC 95%: 0,8; 1,8). En el Estudio 2, la tasa de sujetos con respuesta durante el tratamiento en la Semana 12 fue del 35% para umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol vs 21% para placebo + furoato de fluticasona/vilanterol (OR de 2,0; IC 95%: 1,3; 3,1). En el Estudio 3, la tasa de sujetos con respuesta durante el tratamiento en la Semana 52 fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para los sujetos tratados con TRELEGY Ellipta (42%) en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol (34%; OR de 1,41; IC 95%: 1,29; 1,55; $P<0,001$) y en comparación con umeclidinio/vilanterol (34%; OR de 1,41; IC 95%: 1,26; 1,57; $P<0,001$).

Otros criterios de valoración: En los Estudios 1 y 2, los sujetos tratados con umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol en promedio usaron menos medicación de rescate en comparación con los sujetos tratados con placebo + furoato de fluticasona/vilanterol durante las Semanas 1 a 12. En el Estudio 3, los sujetos tratados con TRELEGY Ellipta en promedio usaron menos medicación de rescate (media del número de usos por día y porcentaje de períodos de 24 horas sin rescate) en comparación con los sujetos tratados con furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol durante el transcurso del estudio de 52 semanas.

Asma

La seguridad y la eficacia de TRELEGY Ellipta se evaluaron en 2.436 sujetos en un estudio confirmatorio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo de 24 a 52 semanas de duración en sujetos adultos con asma controlada inadecuadamente con sus tratamientos actuales de terapia de combinación (ICS más un LABA) (Estudio 4, NCT02924688).

Los sujetos con un puntaje en el cuestionario de control del asma (ACQ-6, *Asthma Control Questionnaire*) de $\geq 1,5$ en tratamiento para el asma con ICS (mayor que propionato de fluticasona 250 mcg/día o equivalente) más LABA ingresaron en un período de preinclusión de 3 semanas de tratamiento con propionato de fluticasona/salmeterol 250/50 mcg dos veces al día. Los sujetos que permanecían con un control inadecuado (ACQ-6 $\geq 1,5$) tras el período de preinclusión se transferían a furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg una vez al día durante un período de estabilización de 2 semanas. Luego del período de preinclusión/estabilización de 5 semanas, se aleatorizaba a los sujetos elegibles para que recibieran inhalaciones una vez al día de TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg (n=406), TRELEGY Ellipta 200/62,5/25 mcg (n=408), furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 100/31,25/25 mcg (n=405), furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 200/31,25/25 mcg (n=404), furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg (n=407) o furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg (n=406).

Entre todos los grupos de tratamiento, la demografía basal fue similar. La mayoría de los sujetos eran mujeres (62%), blancos (80%) y nunca habían fumado (81%), con una media de edad de 53 años y una media de duración del asma de 21 años (rango de 1 a 70). El estudio excluyó a fumadores actuales y los exfumadores tenían un promedio de antecedentes de fumador de 4,3 paquete-años. En los 12 meses previos, el 85% de los sujetos informó que presentó algún tipo de exacerbación; aproximadamente el 63% de los sujetos informó que presentó una exacerbación que requirió corticosteroides orales/sistémicos y/u hospitalización.

En la selección, la media del VEF₁ porcentual previsto previo al broncodilatador fue del 58,5% (SD: 12,8 %); la media de la reversibilidad porcentual fue del 29,9 % (SD: 18,1%), con una media de reversibilidad absoluta de 484 ml (SD: 274 ml) y la media del puntaje en el ACQ-6 fue de 2,5 (SD: 0,6). Durante el período de preinclusión/estabilización de 5 semanas, los sujetos presentaron mejoras tanto en la función pulmonar (mejora del VEF₁ mínimo de 287 ml) como en el control del asma (la media del puntaje en el ACQ-6 descendió un 0,6). En la aleatorización, la mayoría (93%) continuó sin un buen control (media del puntaje en el ACQ-6 de 1,9) y la media del VEF₁ porcentual previsto previo al broncodilatador fue del 68,2% (SD: 14,8%).

Función pulmonar: El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo en la Semana 24. Tanto TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg como TRELEGY Ellipta 200/62,5/25 mcg demostraron mejoras estadísticamente significativas en la función pulmonar en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg, respectivamente (Tabla 3, Figuras 4 y 5).

Tabla 3. Media del cambio de los mínimos cuadrados respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo en la Semana 24

VEF ₁ mínimo (ml)	FF/VI 100/25 mcg (n=407)	TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg (n=406)	FF/VI 200/25 mcg (n=406)	TRELEGY Eliipta 200/62,5/25 mcg (n=408)
Media de mínimos cuadrados Media del cambio de los mínimos cuadrados (SE)	2.048 24 (15,7)	2.157 134 (15,5)	2.099 76 (15,6)	2.191 168 (15,5)
TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg frente a FF/VI 100/25 mcg Diferencia IC 95 % Valor de <i>P</i>	Referencia	110 66, 153 <i>P</i> <0,001	—	—
TRELEGY Eliipta 200/62,5/25 mcg vs. FF/VI 200/25 mcg Diferencia IC 95 % Valor de <i>P</i>	—	—	Referencia	92 49, 135 <i>P</i> <0,001

VEF₁=Volumen espiratorio forzado en 1 segundo, FF/VI=furoato de fluticasona/vilanterol.

Figura 4. Media del cambio de los mínimos cuadrados respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo (ml) con TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg durante 24 semanas de tratamiento

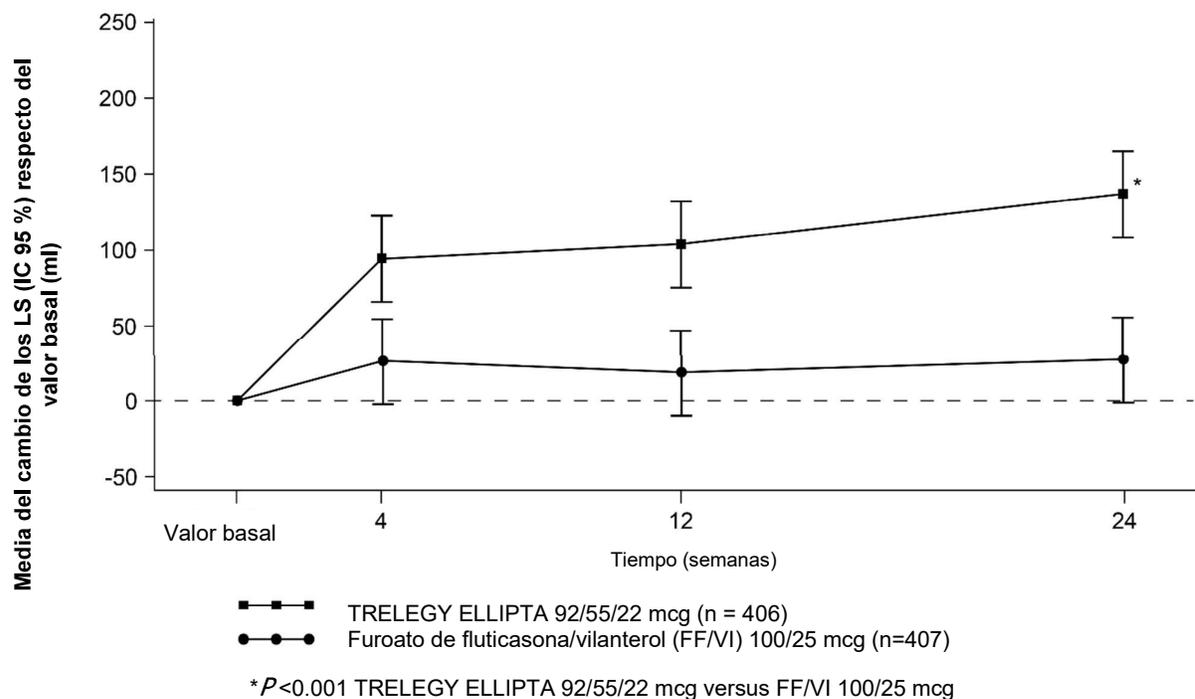
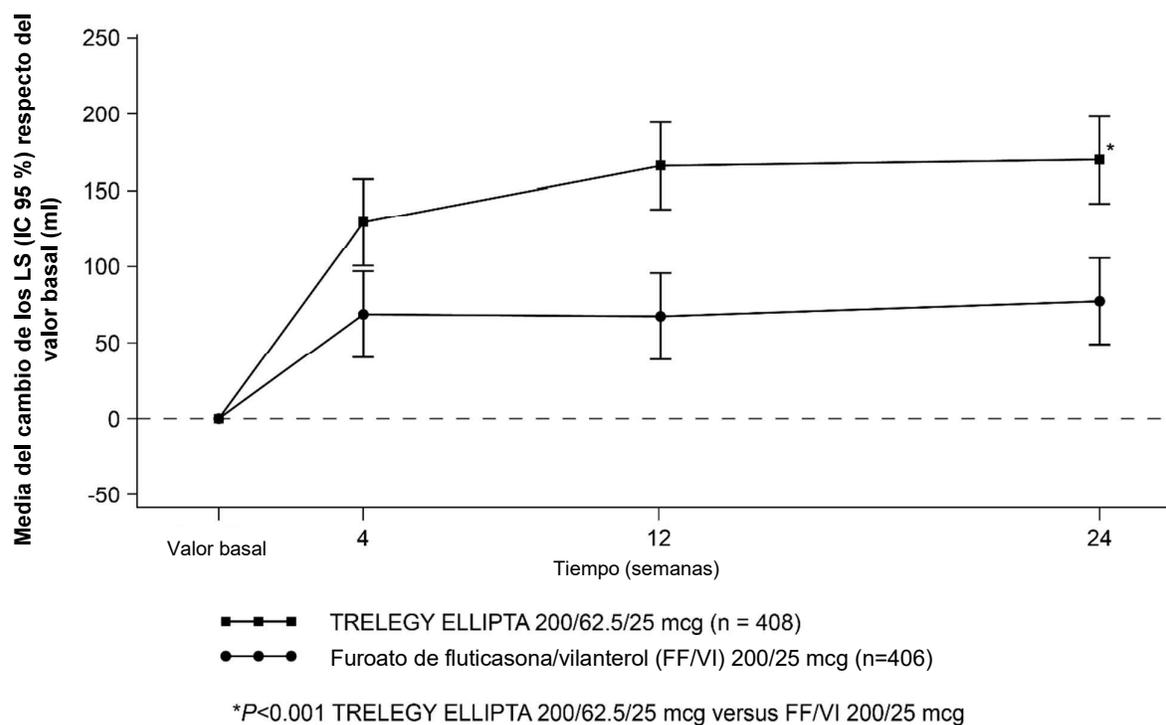


Figura 5. Media del cambio de los mínimos cuadrados respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo (ml) con TRELEGY Ellipta 200/62,5/25 mcg durante 24 semanas de tratamiento



La diferencia en el cambio respecto del valor basal en el VEF₁ mínimo en la Semana 24 para TRELEGY Elipta 92/55/22 mcg en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg fue de 59 ml (IC 95%: 15, 102).

El cambio respecto del valor basal en el VEF₁ 3 horas post dosis respaldó el criterio de valoración primario con mejoras para TRELEGY Elipta 92/55/22 mcg en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg (111 ml, IC 95%: 67, 155) y TRELEGY Elipta 200/62,5/25 mcg en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg (118 ml, IC 95%: 74, 162).

El inicio de la acción se determinó en un estudio aparte realizado con furoato de fluticasona/vilanterol; la mediana de tiempo hasta el inicio (definido como un aumento de 100 ml respecto del valor basal en la media del VEF₁) fue de aproximadamente 15 minutos.

Se presentaron otros efectos del broncodilatador de umeclidinio en TRELEGY Elipta en comparación con furoato de fluticasona/vilanterol durante el período de dosis de 24 horas como se demuestra mediante los criterios de valoración del VEF₁ 3 horas post dosis, el VEF₁ vespertino y el VEF₁ mínimo. Los efectos del broncodilatador de TRELEGY Elipta se observaron de manera consistente desde la Semana 1 hasta la Semana 24.

Exacerbaciones: Las exacerbaciones del asma se evaluaron durante el período de tratamiento de 52 semanas. Las exacerbaciones del asma se definieron como el deterioro del asma que requirió usar corticosteroides sistémicos (o por lo menos el doble de la dosis de mantenimiento) por al menos 3 días o una hospitalización o visita a la guardia a causa del asma que requirió corticosteroides sistémicos.

En un análisis descriptivo agrupado, la media de la tasa anualizada de exacerbaciones fue de 0,31 para TRELEGY Elipta [92/55/22 mcg y 200/62,5/25 mcg, 127 de 814 pacientes (16%) informaron exacerbaciones] y de 0,31 para furoato de fluticasona/vilanterol [100/25 y 200/25 mcg, 132 de 813 pacientes (16%) informaron exacerbaciones] (reducción del 2,6% en la tasa; IC 95%: -26,2; 24,9).

En análisis descriptivos no agrupados, la media de la tasa anualizadas de exacerbaciones fue de 0,41 y de 0,23 para TRELEGY Elipta 92/55/22 mcg y TRELEGY Elipta 200/62,5/25 mcg, respectivamente. La media de las tasas anualizadas de exacerbaciones fue de 0,38 y de 0,26 para furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg, respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud: Otras medidas de eficacia incluyeron el Cuestionario de Control del Asma (ACQ). El ACQ-7 incorpora 5 preguntas sobre los síntomas, el VEF₁ y el uso del broncodilatador de rescate y se evaluó en la Semana 24. El respondedor ACQ-7 (7-items) se definió como una disminución de la puntuación de $\geq 0,5$.

En un análisis descriptivo agrupado, la tasa de sujetos con respuesta ACQ-7 fue del 63% para TRELEGY Elipta (92/55/22 y 200/62,5/25 mcg) en comparación con el 55% para furoato de fluticasona/vilanterol (100/25 y 200/25 mcg) en la Semana 24, a favor de TRELEGY Elipta (OR: 1,43; IC 95%: 1,16; 1,76).

En un análisis descriptivo no agrupado, la tasa de sujetos con respuesta ACQ-7 fue del 62% para TRELEGY Elipta 92/55/22 mcg en comparación con el 52% para furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg (OR: 1,59; IC 95%: 1,18; 2,13) en la Semana 24, a favor de TRELEGY Elipta. La tasa de sujetos con respuesta ACQ-7 fue del 64% para TRELEGY Elipta 200/62,5/25 mcg en comparación con el 58% para furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg (OR: 1,28; IC 95%: 0,95; 1,72) en la Semana 24, a favor de TRELEGY Elipta.

Las tasas de sujetos con respuesta en el ACQ-5 (que comprende las 5 preguntas sobre los síntomas del ACQ-7) en la Semana 24 para los análisis agrupados y no agrupados fueron similares a los resultados del ACQ-7.

Propiedades Farmacocinéticas:

Se ha observado una farmacocinética lineal para furoato de fluticasona (200 a 800 mcg), umeclidinio (62,5 a 500 mcg) y vilanterol (25 a 100 mcg). La farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol de TRELEGY Elipta es comparable a la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol cuando se administra como furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol.

Los niveles sistémicos del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-24)}$ en estado de equilibrio) de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol tras administrar TRELEGY Elipta 92/55/22 mcg sobre la base de un conjunto de datos farmacocinéticos combinados a partir de 3 estudios en sujetos con EPOC (n=821) estuvieron dentro del rango de los que se observaron luego de administrar furoato de fluticasona/vilanterol más umeclidinio administrados a través de 2 inhaladores, furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol como las combinaciones dobles, y después de administrar furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol como monoterapia.

Los niveles sistémicos del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-24)}$ en estado de equilibrio) de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol tras administrar TRELEGY Elipta (92/55/22 o 200/62,5/25 mcg) sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional a partir de sujetos con asma (1.265 sujetos para furoato de fluticasona, 634 sujetos para umeclidinio, 1.263 sujetos para vilanterol) estuvieron dentro del rango de

los que se observaron luego de administrar furoato de fluticasona/vilanterol como la combinación doble en comparación con furoato de fluticasona 100 y 200 mcg, respectivamente; la exposición sistémica de umeclidinio 62,5 mcg después de TRELEGY Elíptica (92/55/22 o 200/62,5/25 mcg) estuvo dentro del rango de lo que se observó tras administrar umeclidinio 62,5 mcg como monoterapia. La farmacocinética de los componentes individuales de TRELEGY Elíptica se presenta de la siguiente manera. Puede que los niveles en plasma de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol no muestren el efecto terapéutico.

Absorción

Furoato de fluticasona: Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona la C_{max} se alcanzó en un lapso de 0,5 a 1 hora.

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administra por vía inhalatoria fue de 15,2%, principalmente por la absorción de la fracción inhalada de la dosis administrada al pulmón.

La biodisponibilidad oral de la porción que se traga es baja (aproximadamente el 1,3%) debido al extenso metabolismo de primer paso. Luego de dosis repetidas de furoato de fluticasona inhalado, el estado de equilibrio se alcanzó en un lapso de 6 días con una acumulación de hasta 2,6 veces.

Umeclidinio: Tras la administración por vía inhalatoria de umeclidinio a sujetos sanos, la C_{max} de umeclidinio se alcanzó entre los 5 y 15 minutos.

Umeclidinio se absorbe mayormente desde el pulmón tras dosis inhaladas con un aporte mínimo de la absorción oral. Luego de dosis repetidas de umeclidinio inhalado, el estado de equilibrio se alcanzó en un lapso de 14 días con una acumulación de hasta 1,8 veces.

Vilanterol: Tras la administración por vía inhalatoria de furoato de vilanterol a sujetos sanos, la C_{max} de vilanterol se alcanzó entre los 5 y 15 minutos.

Vilanterol se absorbe mayormente desde el pulmón tras dosis inhaladas con un aporte insignificante de la absorción oral. Luego de dosis repetidas de vilanterol inhalado, el estado de equilibrio se alcanzó en un lapso de 14 días con una acumulación de hasta 1,7 veces.

Distribución

Furoato de fluticasona: Tras la administración intravenosa de furoato de fluticasona a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 661 litros. La unión de furoato de fluticasona a las proteínas del plasma humano fue alta (>99%).

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

Vilanterol: Tras la administración intravenosa de vilanterol a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 165 litros. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano fue en promedio del 94%.

Eliminación

Metabolismo:

Furoato de fluticasona: Furoato de fluticasona se depura de la circulación sistémica principalmente a través del metabolismo hepático mediante CYP3A4 a metabolitos con una actividad corticosteroide significativamente reducida. No hubo indicios *in vivo* de que la descomposición de la porción de furoato llevara a la formación de fluticasona.

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

Vilanterol: Los datos *in vitro* muestran que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 y es un sustrato del transportador P-gp.

Vilanterol se metaboliza en una gama de metabolitos con una actividad agonista β_1 y β_2 significativamente reducida.

Excreción:

Furoato de fluticasona: La vida media plasmática de eliminación de furoato de fluticasona tras una administración inhalada de dosis repetidas fue, en promedio, de 24 horas. Tras la dosificación intravenosa de furoato de fluticasona radiomarcado el equilibrio de masas demostró un 90% de la dosis radioactiva recuperada en las heces y un 2 % en la orina. Después de la dosificación oral, la dosis radioactiva recuperada en heces fue del 101% de la dosis total y la de la orina fue aproximadamente del 1% de la dosis total.

Umeclidinio: La vida media plasmática efectiva tras una dosificación oral de una vez al día fue de 11 horas. Tras la dosificación intravenosa con umeclidinio radiomarcado, el 58% de la dosis administrada

RE-2024-60242695-PA-1-DT-DJGM

con radiomarcadores fue excretada en las heces y el 22% en la orina de la dosis administrada con radiomarcadores fue excretada en orina. La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosificación intravenosa indica secreción biliar. Tras la dosificación oral a sujetos sanos de sexo masculino, el 92% de la dosis total administrada con radiomarcadores fue eliminada principalmente por las heces y <1% de la dosis total en la orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras la administración oral.

Vilanterol: La vida media plasmática efectiva de vilanterol tras la administración por inhalación de dosis múltiples es de 11 horas. Tras la administración oral de vilanterol radiomarcado, el 70% del radiomarcado fue excretado en la orina y el 30% en las heces.

Poblaciones especiales:

Los efectos de factores intrínsecos y extrínsecos en la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol se muestran en las Figuras 6, 7, 8 y 9. Según los análisis de farmacocinética poblacional en EPOC y en asma, ninguna de las covariables evaluadas (es decir, edad, raza, sexo) tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol cuando se administran como TRELEGY Ellipta.

Figura 6. Impacto de los factores intrínsecos en la farmacocinética (PK) de furoato de fluticasona (FF), umeclidinio (UMEC) y vilanterol (VI) luego de la coadministración en EPOC

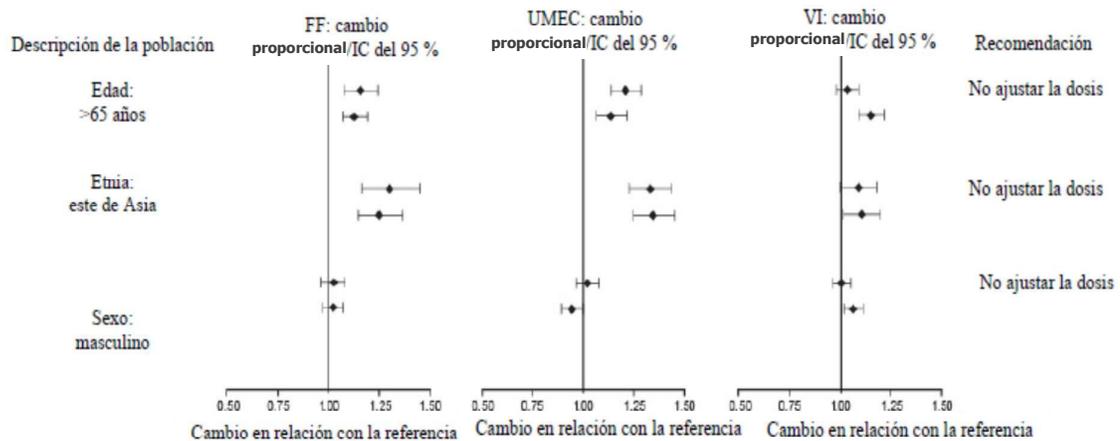
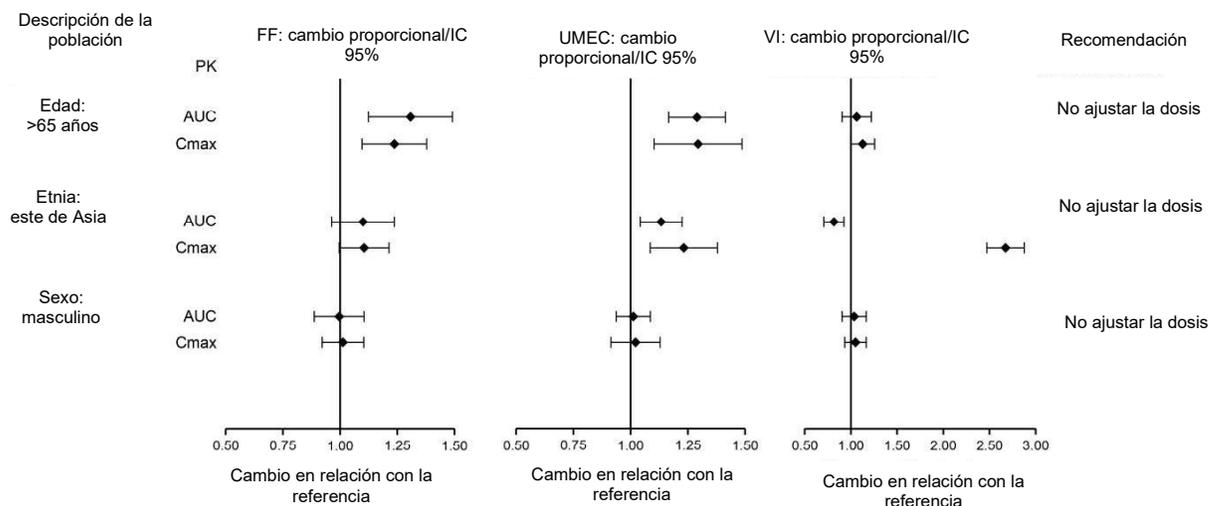


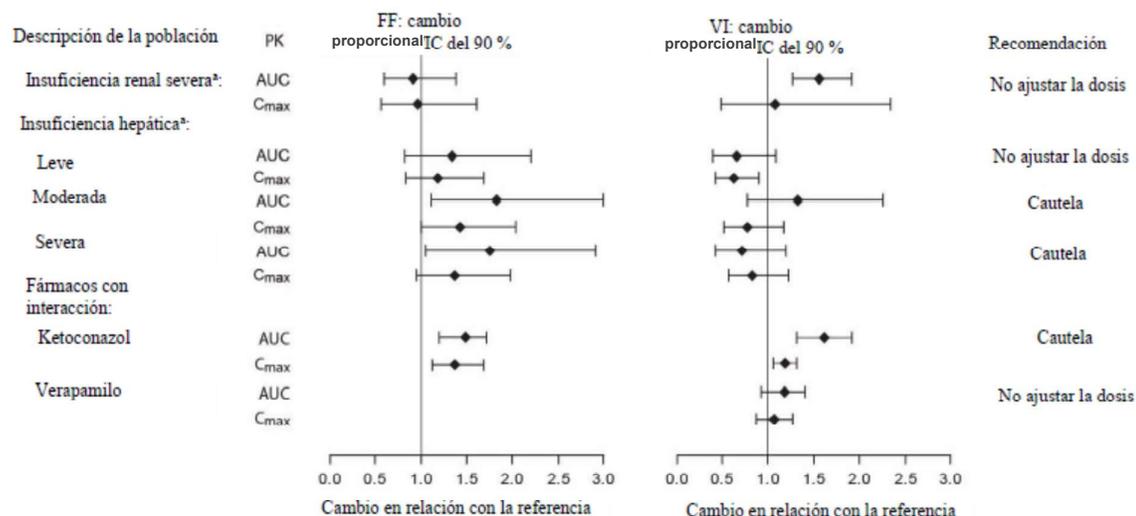
Figura 7. Impacto de los factores intrínsecos en la farmacocinética (PK) de furoato de fluticasona (FF), umeclidinio (UMEC) y vilanterol (VI) luego de la coadministración en asma^a



^a Comparación por la edad, la etnia y el sexo para TRELEGY Ellipta 200/62,5/25 mcg en sujetos con asma.

Figura 8. Impacto de los factores intrínsecos^a y los fármacos coadministrados^b en la farmacocinética (PK) de furoato de fluticasona (FF) y vilanterol (VI) luego de la administración

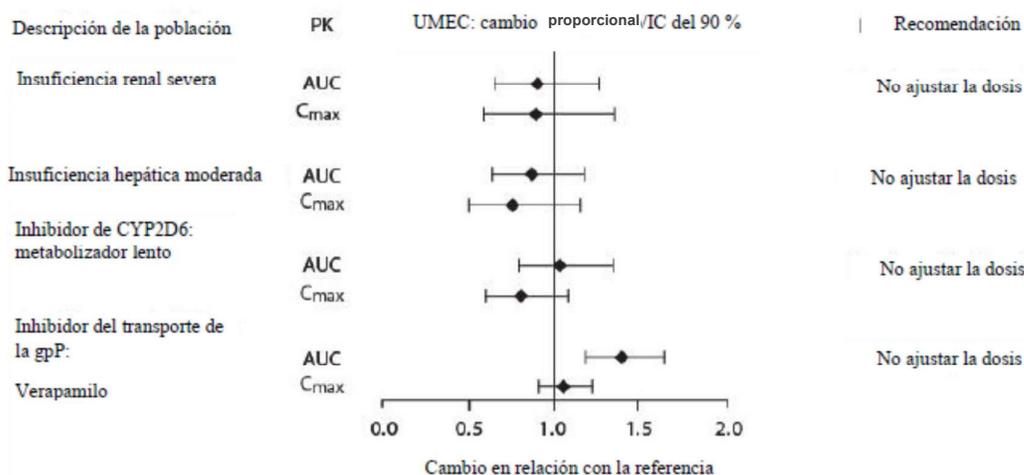
como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol o luego de vilanterol coadministrado con umeclidinio



^aGrupos renales (furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg) y grupos hepáticos (furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 100/12,5 mcg).

^bEn comparación con el grupo de placebo.

Figura 9. Impacto de los factores intrínsecos y los fármacos coadministrados en la exposición sistémica de umeclidinio



Grupos raciales o étnicos

Furoato de fluticasona: La exposición sistémica (ABC_{0-24}) a furoato de fluticasona inhalado fue aproximadamente un 30% más alta en los sujetos con EPOC de ascendencia del este de Asia (n=113) en comparación con los sujetos de raza blanca (Figura 6). Sin embargo, no se prevé que esta exposición más alta a furoato de fluticasona tenga efectos clínicamente relevantes en el cortisol sérico o urinario, o en la eficacia en estos grupos raciales.

En los sujetos del este de Asia con asma (con ascendencia japonesa, del este de Asia y del sur de Asia) (n=92), la raza no incidió en la farmacocinética de furoato de fluticasona (Figura 7).

Umeclidinio: La raza no incidió en la farmacocinética de umeclidinio o vilanterol en los sujetos con EPOC o con asma (Figura 6 y 7).

Vilanterol: La raza no incidió en la farmacocinética de vilanterol en los sujetos con EPOC (Figura 6). En los sujetos del este de Asia con asma (con ascendencia japonesa, del este de Asia y del sur de Asia)

RE-2024-6024269-54-PA-1-D-31-GM

(n=92), los cálculos de la $C_{m\acute{a}x}$ de vilanterol en estado de equilibrio fueron aproximadamente 3 veces más altos que en los sujetos que no eran del este de Asia (Figura 7). Sin embargo, no se espera que una exposición sistémica más alta tenga un efecto clínicamente relevante en la frecuencia cardíaca.

Pacientes con insuficiencia hepática

Furoato de fluticasona: Luego de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg (100/12,5 mcg en el grupo con insuficiencia severa) durante 7 días, hubo un aumento del 34%, 83% y 75% en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ABC) en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos (Figura 8).

En los sujetos con insuficiencia hepática moderada que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg, la media del cortisol sérico (de 0 a 24 horas) se redujo un 34% (IC 90%: 11%, 51%) en comparación con los sujetos sanos. En los sujetos con insuficiencia hepática severa que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/12,5 mcg, la media del cortisol sérico (0 a 24 horas) aumentó un 14% (IC 90%: -16%, 55%) en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con enfermedad hepática de moderada a severa deben monitorearse atentamente.

Umeclidinio: El impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de umeclidinio se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh de 7-9). No hubo indicios de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) (Figura 9). No hubo indicios de alteraciones en la unión a la proteína de los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. TRELEGY Ellipta no se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática severa.

Vilanterol: La insuficiencia hepática no incidió en la exposición sistémica a vilanterol ($C_{m\acute{a}x}$ y ABCs el Día 7) luego de administrar dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg (100/12,5 mcg en el grupo con insuficiencia hepática severa) durante 7 días (Figura 8).

No hubo otros efectos clínicamente relevantes de las combinaciones de furoato de fluticasona/vilanterol en la frecuencia cardíaca o el potasio en suero de los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (combinación con vilanterol 25 mcg) o con insuficiencia hepática severa (combinación con vilanterol 12,5 mcg) en comparación con los sujetos sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Furoato de fluticasona: La exposición sistémica no aumentó en los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos (Figura 8). No hubo indicios de mayores efectos sistémicos relacionados con la clase de corticosteroides (evaluados según el cortisol sérico) en los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos.

Umeclidinio: La farmacocinética de umeclidinio se evaluó en sujetos con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 ml/min). No hubo indicios de aumento de la exposición sistémica a umeclidinio ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) (Figura 6). No hubo indicios de alteraciones en la unión a la proteína de los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos.

Vilanterol: La exposición sistémica (ABCs) fue un 56% más alta en los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos (Figura 8). No hubo indicios de mayores efectos sistémicos relacionados con la clase de beta-agonista (evaluados según la frecuencia cardíaca y el potasio sérico) en los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos.

Estudios de interacción medicamentosa:

No se llevaron a cabo estudios de interacción medicamentosa con TRELEGY Ellipta. La información que se encuentra a continuación proviene de estudios de interacción medicamentosa realizados con umeclidinio, furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol. El potencial de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol de inhibir o de inducir enzimas metabólicas y sistemas del transportador es insignificante en dosis de inhalación bajas.

Inhibidores de la enzima del citocromo P450 3A4: La exposición (ABC) de furoato de fluticasona y vilanterol fue un 36% y un 65% más alta, respectivamente, al coadministrarlo con ketoconazol 400 mg en comparación con placebo (Figura 8). El aumento en la exposición a furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada del cortisol sérico (de 0 a 24 horas). El aumento en la exposición a vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con el beta-agonista en la frecuencia cardíaca o el potasio en sangre.

Enzima del citocromo P450 2D6: El metabolismo *in vitro* de umeclidinio está mediado principalmente por CYP2D6. Sin embargo, no se observó una diferencia clínicamente significativa en la exposición sistémica a umeclidinio (500 mcg) (8 veces la dosis aprobada) luego de dosis inhaladas diarias repetidas en metabolizadores normales (metabolizadores ultrarrápidos, extensos e intermedios) y en metabolizadores lentos de CYP2D6.

Inhibidores de la glicoproteína P: Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son sustratos de la P-gp. La coadministración de dosis repetidas (240 mg una vez al día) de verapamilo (un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de P-gp) no incidió en la $C_{m\acute{a}x}$ o el ABC de vilanterol en los sujetos sanos (Figura 8). No se llevaron a cabo estudios de interacción medicamentosa con un inhibidor específico de P-gp y

RE-2024-6024269-PA-1-D-11-GM

furoato de fluticasona. El efecto del inhibidor del transportador de la P-gp de verapamilo (240 mg una vez al día) en la farmacocinética en estado de equilibrio de umeclidinio se evaluó en sujetos sanos. No se observó un efecto en la $C_{máx}$ de umeclidinio; sin embargo, se observó un aumento de aproximadamente 1,4 veces en el ABC de umeclidinio (Figura 9).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Generalidades de la dosis y la administración

- Administrar TRELEGY Eliipta una vez al día por vía inhalatoria.
- Tras la inhalación, enjuagarse la boca con agua sin tragarla para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.
- TRELEGY Eliipta debe administrarse a la misma hora todos los días. No usar TRELEGY Eliipta más de 1 vez cada 24 horas.
- No se requiere ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas - Poblaciones especiales**).

Dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La dosis recomendada de TRELEGY Eliipta para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC es una inhalación de TRELEGY Eliipta una vez al día.

- TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg es la única concentración indicada para el tratamiento de la EPOC.
- Si se produce falta de aire en el período entre las dosis, debe utilizarse un agonista beta₂ inhalado de acción corta (medicamento de rescate, por ejemplo, salbutamol) para el alivio inmediato.

Dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento del Asma

La dosis inicial recomendada de TRELEGY Eliipta para el tratamiento de mantenimiento del asma es una inhalación de TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg una vez al día o una inhalación de TRELEGY Eliipta 200/62,5/25 mcg una vez al día.

- Al elegir la concentración de la dosis inicial de TRELEGY Eliipta, tener en cuenta la severidad de la enfermedad del paciente, la terapia que recibió anteriormente para el asma, incluida la dosis de corticosteroide inhalado (ICS), así como también el control actual de los síntomas de asma del paciente y el riesgo de exacerbación futura.
- La dosis máxima recomendada es 1 inhalación de TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg una vez al día.
- Para los pacientes que no presentan una respuesta adecuada a TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg una vez al día, aumentar la dosis a TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg una vez al día puede aportar una mejora adicional al control del asma. Para los pacientes que no presentan una respuesta adecuada a TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg una vez al día, volver a evaluar y considerar de otros regímenes terapéuticos y otras opciones terapéuticas.
- Si los síntomas de asma surgen en el período entre las dosis, debe utilizarse un agonista-beta₂ de acción corta inhalado (medicamento de rescate, por ejemplo, salbutamol) para el alivio inmediato.

CONTRAINDICACIONES:

TRELEGY Eliipta está contraindicado en las siguientes afecciones:

- Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de la EPOC o asma en los que se requieren medidas intensivas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -Deterioro de la enfermedad y episodios agudos**).
- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o hipersensibilidad demostrada a furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o a cualquiera de los excipientes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Descripción**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Eventos serios relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte

El uso de agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con un aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos disponibles de los estudios clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia incrementa el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando los LABA se usan en una combinación con dosis fija de ICS, los datos de los estudios clínicos grandes no muestran un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con los ICS solos (ver a continuación **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada**).

RE-2024-60242695-PA-1-DT-D-1-GM

Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada

Se llevaron a cabo cuatro (4) estudios clínicos de seguridad grandes, de 26 semanas, aleatorizados, doble ciego, con control activo para evaluar el riesgo de eventos serios relacionados con el asma al usar LABA en una combinación de dosis fija con ICS en comparación con ICS solo en sujetos con asma. Tres (3) estudios incluyeron sujetos adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores: 1 estudio comparó budesonida/formoterol con budesonida; 1 estudio comparó el polvo para inhalación de propionato de fluticasona/salmeterol con el polvo para inhalación de propionato de fluticasona, y 1 estudio comparó furoato de mometasona/formoterol con furoato de mometasona. El cuarto estudio incluyó sujetos pediátricos de entre 4 y 11 años de edad y comparó el polvo para inhalación de propionato de fluticasona/salmeterol con el polvo para inhalación de propionato de fluticasona. El criterio de valoración primario de seguridad para los 4 estudios fueron los eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte). Un comité ciego de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

Los 3 estudios en adultos y adolescentes se diseñaron para descartar un margen de riesgo de 2,0, y el estudio pediátrico se diseñó para descartar un margen de riesgo de 2,7. Cada estudio individual cumplió con su objetivo ya especificado y demostró la no inferioridad de ICS/LABA respecto de ICS solo. Un metaanálisis de los 3 estudios en adultos y adolescentes no mostró un aumento significativo del riesgo de presentar un evento serio relacionado con el asma al recibir la combinación de dosis fija de ICS/LABA en comparación con ICS solo (Tabla 4). Estos estudios no se diseñaron para descartar todo el riesgo de manifestar eventos serios relacionados con el asma al recibir ICS/LABA en comparación con ICS.

Tabla 4. Metaanálisis de los eventos serios relacionados con el asma en sujetos con asma de 12 años de edad y mayores

	ICS/LABA (n=17.537) ^a	ICS (n=17.552) ^a	ICS/LABA frente a ICS Índice de riesgo (IC 95%) ^b
Evento serio relacionado con el asma ^c	116	105	1,10 (0,85; 1,44)
Muerte relacionada con el asma	2	0	
Intubación relacionada con el asma(endotraqueal)	1	2	
Hospitalización relacionada con el asma (≥24 horas de permanencia)	115	105	

ICS = corticosteroide inhalado, LABA= agonista beta₂-adrenérgico de acción prolongada.

^a Los sujetos aleatorizados que hayan tomado al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Tratamiento planeado que se usa para el análisis.

^b Se calcula usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo transcurrido hasta el primer evento con los riesgos basales estratificados según cada uno de los 3 estudios.

^c Número de sujetos con un evento que se manifestó en un lapso de 6 meses después del primer uso del fármaco del estudio o 7 días después de la última fecha del fármaco del estudio, la fecha que sea posterior. Los sujetos pueden presentar 1 evento o más, pero se contó solamente el primer evento para el análisis. Un comité único, ciego e independiente de adjudicación determinó si los eventos estaban relacionados con el asma.

El estudio de seguridad pediátrica incluyó 6.208 sujetos pediátricos de 4 a 11 años de edad, que recibieron ICS/LABA (propionato de fluticasona/salmeterol polvo para inhalación) o ICS (propionato de fluticasona polvo para inhalación). En este estudio, 27/3.107 sujetos (0,9%) aleatorizados a ICS/LABA y 21/3.101 sujetos (0,7%) aleatorizados a ICS presentaron un evento serio relacionado con el asma. No hubo muertes ni intubaciones relacionadas con el asma. ICS/LABA no mostraron un riesgo significativamente mayor de presentar un evento serio relacionado con el asma en comparación con ICS según el margen de riesgo previamente especificado (2,7), con una relación de riesgo estimada del tiempo transcurrido hasta el primer evento de 1,29 (IC 95%: 0,73; 2,27). TRELEGY Elipta no está indicado para usar en pacientes pediátricos de 17 años de edad y menores.

Estudio multicéntrico de investigación de salmeterol en asma (SMART)

Un estudio de 28 semanas controlado con placebo en los EE.UU. que comparó la seguridad de salmeterol con placebo, cada uno añadido a la terapia habitual para el asma, demostró un aumento de las muertes relacionadas con el asma en los sujetos que recibieron salmeterol (13/13.176 en los sujetos tratados con salmeterol frente a 3/13.179 en los sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC

RE-2024-60242695 Página 17 de 18

2,3 para vilanterol 25 mcg. Se produjeron muertes adjudicadas durante el tratamiento a causa de neumonía en 13 sujetos que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, 9 sujetos que recibieron placebo, 10 sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg y 6 sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg (<0,2 por 100 paciente-años para cada grupo de tratamiento).

Inmunosupresión y riesgo de infecciones

Las personas que reciben medicamentos que inhiben el sistema inmunológico son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión pueden tener un curso más serio o incluso mortal en los niños o adultos susceptibles que usan corticosteroides. En los niños o adultos que no tuvieron estas enfermedades ni que hayan sido debidamente inmunizados, debe prestarse especial atención a evitar la exposición. Se desconoce el modo en que la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides influyen en el riesgo de presentar una infección diseminada. No han sido establecidas la seguridad y efectividad de TRELEGY Ellipta en pacientes pediátricos, y TRELEGY Ellipta no está indicado para su uso en esta población. Tampoco se sabe el aporte que hacen al riesgo la enfermedad subyacente y/o el tratamiento previo con corticosteroides. Si un paciente está expuesto a la varicela, puede indicarse profilaxis con la inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, *varicella zoster immune globulin*). Si un paciente está expuesto al sarampión, puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina (IG) intramuscular agrupada (ver los prospectos respectivos de VZIG e IG). Si se desarrolla varicela, se puede evaluar la posibilidad de administrar un tratamiento con antivirales.

Los ICS deben usarse con precaución o no usarse, en los pacientes con infecciones activas o inactivas por tuberculosis de las vías respiratorias; infecciones sistémicas fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias, o herpes simple ocular.

Cambio de tratamiento de los pacientes bajo terapia de corticosteroides sistémicos

Supresión de la función hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*)/insuficiencia adrenal

Se precisa especial atención para los pacientes que hayan pasado de corticosteroides sistémicamente activos a ICS, pues hubo muertes a causa de insuficiencia adrenal en los pacientes durante el cambio de corticosteroides sistémicos a ICS menos disponibles sistémicamente y después de él. Luego de retirar los corticosteroides sistémicos, se precisan algunos meses para recuperar la función hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*).

Los pacientes que anteriormente se mantuvieron con 20 mg de prednisona (o equivalente) o más pueden ser los más susceptibles, en especial, cuando los corticosteroides sistémicos se retiraron casi por completo. Durante este período de supresión HPA, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al estar expuestos a traumas, cirugías o infecciones (en particular, gastroenteritis) o a otras afecciones asociadas con pérdida severa de electrolitos. Aunque TRELEGY Ellipta puede controlar los síntomas de EPOC o de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas, suministra menos cantidades fisiológicas que las normales de glucocorticoides de manera sistémica y NO brinda la actividad mineralocorticoide necesaria para lidiar con estas emergencias.

Durante períodos de estrés, una exacerbación severa de la EPOC o un ataque severo de asma debe indicarse a los pacientes que se le hayan retirado los corticosteroides sistémicos que reanuden los corticosteroides orales (en dosis altas) en forma inmediata y que se comuniquen con su médico para recibir más instrucciones. También debe indicarse a estos pacientes que lleven una tarjeta de advertencia que indique que pueden precisar corticosteroides sistémicos complementarios durante períodos de estrés o una exacerbación severa de la EPOC o un ataque severo de asma.

Los pacientes que requieren corticosteroides orales deben abandonar lentamente el uso de corticosteroides sistémicos luego de pasar a TRELEGY Ellipta. La reducción de prednisona puede lograrse disminuyendo la dosis diaria de prednisona en 2,5 mg por semana durante la terapia con TRELEGY Ellipta. La función pulmonar (VEF₁), el uso de agonistas beta y los síntomas de EPOC o de asma deben monitorearse atentamente durante el retiro de los corticosteroides orales. Asimismo, debe observarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia adrenal, como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión.

Revelación de las afecciones alérgicas antes suprimidas por los corticosteroides sistémicos

El cambio de tratamiento de los pacientes bajo terapia con corticosteroides sistémicos a TRELEGY Ellipta puede revelar afecciones alérgicas que antes se encontraban suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, afecciones eosinofílicas).

Síntomas del retiro de los corticosteroides

Durante el retiro de los corticosteroides orales, algunos pacientes pueden presentar síntomas de retiro de corticosteroides sistémicamente activos (por ejemplo, dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) pese al mantenimiento o incluso la mejora de la función respiratoria.

Síndrome de Cushing y supresión adrenal

RE-2024-60242695-PA-1-DT-DHJGM

Furoato de fluticasona inhalado se absorbe en la circulación y puede ser sistémicamente activo. No se observan efectos del furoato de fluticasona en el eje HPA con las dosis terapéuticas de furoato de fluticasona en TRELEGY Ellipta. Sin embargo, exceder la dosis recomendada o administrar el fármaco junto con un inhibidor potente del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede provocar disfunción de HPA (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 y REACCIONES ADVERSAS - Interacciones medicamentosas**).

Debido a la posibilidad de que exista una absorción sistémica significativa de ICS en los pacientes sensibles, debe observarse atentamente a los pacientes tratados con TRELEGY Ellipta para detectar cualquier indicio de efectos de los corticosteroides sistémicos. Debe prestarse especial atención al observar a los pacientes en un postoperatorio o durante períodos de estrés a fin de detectar indicios de respuesta adrenal inadecuada.

Es posible que los efectos de los corticosteroides sistémicos, como el síndrome de Cushing y la supresión adrenal (incluso crisis adrenal) puedan aparecer en un número reducido de pacientes sensibles a dichos efectos. De producirse estos efectos, reducir lentamente la dosis de TRELEGY Ellipta, en consonancia con los procedimientos aceptados para reducir los corticosteroides sistémicos, y evaluar la posibilidad de administrar otros tratamientos para el control de los síntomas de EPOC o de asma.

Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

Se debe proceder con precaución al evaluar la posibilidad de coadministrar de TRELEGY Ellipta con ketoconazol a largo plazo y otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 (incluso, entre otros, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol), ya que pueden aumentar los efectos de los corticosteroides sistémicos y los efectos adversos cardiovasculares (ver **REACCIONES ADVERSAS - Interacciones medicamentosas y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Broncoespasmo paradójico

Al igual que otras terapias inhaladas TRELEGY Ellipta puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si el broncoespasmo paradójico se manifiesta luego de la dosis de TRELEGY Ellipta, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción corta; se debe discontinuar el tratamiento con TRELEGY Ellipta de inmediato y se debe instaurar un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Pueden manifestarse reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria, luego de la administración de TRELEGY Ellipta. Discontinuar TRELEGY Ellipta si se producen dichas reacciones. Hubo reportes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche luego de inhalar otros medicamentos en polvo que contenían lactosa; por consiguiente, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben usar TRELEGY Ellipta (ver **CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS - Experiencia posterior a la comercialización**).

Efectos cardiovasculares

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

Vilanterol, al igual que otros agonistas beta₂, puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, medido por aumentos en la frecuencia del pulso, la presión arterial sistólica o diastólica, y también las arritmias cardíacas, como la taquicardia supraventricular y las extrasístoles. De producirse tales efectos, podría ser necesario la discontinuación de TRELEGY Ellipta. Asimismo, se informó que los agonistas beta producen cambios electrocardiográficos, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). Se han informado muertes en relación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados.

TRELEGY Ellipta, al igual que otras aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, en especial, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

En un estudio de 52 semanas de sujetos con EPOC, las tasas ajustadas a la exposición para cualquier evento adverso cardíaco importante durante el tratamiento, incluso hemorragias en el sistema nervioso central y afecciones cerebrovasculares no mortales, infarto de miocardio (IM) no mortal, IM agudo no mortal y las muertes adjudicadas durante el tratamiento a causa de eventos cardiovasculares, fueron de

RE-2024-60242695-PA-2024-11GM

Efecto en el crecimiento

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden provocar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran a niños y adolescentes. No han sido establecidas la seguridad y efectividad de TRELEGY Eliipta en pacientes pediátricos (17 años de edad y menores), y TRELEGY Eliipta no está indicado para su uso en esta población. (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Uso pediátrico**).

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores del citocromo P450 3A4

Furoato de fluticasona y vilanterol son sustratos de CYP3A4. La administración concomitante del inhibidor potente de CYP3A4 ketoconazol aumenta la exposición sistémica a furoato de fluticasona y vilanterol. Debe tenerse precaución al evaluar la posibilidad de coadministrar TRELEGY Eliipta con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Inhibidores de la monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fármacos que prolongan el QTc

Vilanterol, al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con extrema precaución en pacientes tratados con inhibidores de la monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc o en un lapso de 2 semanas luego de discontinuar dichos agentes, pues el efecto de los agonistas adrenérgicos en el sistema cardiovascular puede verse potenciado por estos agentes. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc tienen más riesgo de producir arritmias ventriculares.

Agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico

Los beta-bloqueantes no solo bloquean el efecto pulmonar de los agonistas beta, como vilanterol, sino que también producen broncoespasmo severo en los pacientes con EPOC o con asma. En consecuencia, los pacientes con EPOC o con asma en general no deben tratarse con beta-bloqueantes. Sin embargo, en determinadas circunstancias, puede que no existan alternativas aceptables al uso de agentes beta-bloqueantes para estos pacientes; se podría evaluar la posibilidad de administrar beta-bloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Diuréticos no ahorradores de potasio

Los cambios electrocardiográficos y/o la hipocalemia que pueden deberse a la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos de asa o tiazidas) pueden agravarse en forma aguda por los agonistas beta, en especial, cuando se excede la dosis recomendada del beta-agonista. Si bien se desconoce la significancia clínica de estos efectos, se aconseja tener precaución al coadministrar agonistas beta con diuréticos no ahorradores de potasio.

Anticolinérgicos

Existe el potencial de una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos usados de manera concomitante. Por consiguiente, evitar coadministrar TRELEGY Eliipta con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede producir un aumento de los efectos adversos de los anticolinérgicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Glaucoma y cataratas, agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho y Agravamiento de la retención urinaria**).

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad:

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o alteración de la fertilidad con TRELEGY Eliipta; no obstante, se dispone de estudios para los componentes individuales, furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol, como se describe a continuación.

Furoato de fluticasona

Furoato de fluticasona no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en los estudios de inhalación de 2 años en ratas y ratones con dosis inhaladas de hasta 9 y 19 mcg/kg/día, respectivamente (ambas aproximadamente 0,5 veces la MRHDID (dosis diaria máxima de inhalación recomendada en humanos, *maximum recommended human daily inhalation doses*) de 200 mcg para adultos sobre una base de mcg/m²).

Furoato de fluticasona no indujo mutación genética en bacterias ni daño cromosómico en una prueba de mutación de células de mamíferos en células L5178Y del linfoma del ratón *in vitro*. Tampoco hubo indicios de genotoxicidad en el análisis de micronúcleos *in vivo* en ratas.

No se observaron indicios de alteración de la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis inhaladas de furoato de fluticasona de hasta 29 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 3 y 8 veces, respectivamente, la MRHDID de 200 mcg para adultos sobre una base del ABC).

Umeclidinio

Umeclidinio no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en los estudios de inhalación de 2 años en ratas y ratones con dosis inhaladas de hasta 137 y

295/200 mcg/kg/día (machos/hembras), respectivamente (aproximadamente 17 y 20/20 veces respectivamente, la MRHDID para adultos sobre una base del ABC).

Umeclidinio dio negativo en los siguientes ensayos de genotoxicidad: El ensayo de Ames *in vitro*, el ensayo del linfoma de ratón *in vitro* y el ensayo de micronúcleos de la médula ósea de ratas *in vivo*.

No se observaron indicios de problemas de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis subcutáneas de hasta 180 mcg/kg/día y dosis inhaladas de hasta 294 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 60 y 40 veces, respectivamente, la MRHDID para adultos sobre una base del ABC).

Vilanterol

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, vilanterol causó un aumento estadísticamente significativo de los adenomas tubulares estromales de ovario de las hembras con una dosis inhalada de 29.500 mcg/kg/día (aproximadamente 9.920 veces la MRHDID para adultos sobre una base del ABC). No se observó aumento con una dosis inhalada de 615 mcg/kg/día (aproximadamente 370 veces la MRHDID para adultos sobre una base del ABC).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, vilanterol causó un aumento estadísticamente significativo de los leiomiomas de mesoovario en las hembras y un acortamiento de la latencia de los tumores pituitarios con dosis inhaladas superiores o iguales a 84,4 mcg/kg/día (superiores o iguales a aproximadamente 25 veces la MRHDID para adultos sobre una base del ABC). No se observaron tumores con una dosis inhalada de 10,5 mcg/kg/día (aproximadamente igual a la MRHDID para adultos sobre una base del ABC).

Estos hallazgos tumorales en roedores son similares a los que se informaron previamente para otros fármacos agonistas beta-adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano.

Vilanterol dio negativo en los siguientes ensayos de genotoxicidad: El ensayo de Ames *in vitro*, el ensayo de micronúcleos de la médula ósea de ratas *in vivo*, el ensayo de síntesis de ADN sin programar (UDS, *unscheduled synthesis*) *in vivo* en ratas y el ensayo *in vitro* de células embrionarias de hámster sirios (SHE, *Syrian hamster embryo*). El resultado de vilanterol dio ambiguo en el ensayo del linfoma de ratón *in vitro*.

No se observaron indicios de problemas de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis inhaladas de vilanterol de hasta 31.500 y 37.100 mcg/kg/día, respectivamente (ambas aproximadamente 4.090 veces la MRHDID según el ABC).

Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen del riesgo

Hay datos insuficientes acerca del uso de TRELEGY Elipta o sus componentes individuales, furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol, en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al fármaco (ver a continuación **Consideraciones clínicas**). En un estudio de reproducción con animales, furoato de fluticasona y vilanterol administrados por inhalación solos o en combinación a ratas preñadas durante el período de organogénesis no produjo anomalías estructurales fetales. Las dosis más altas de furoato de fluticasona y vilanterol en este estudio fueron aproximadamente 4,5 y 40 veces de la dosis máxima de inhalación recomendada en humanos (MRHDID) de 200 y 25 mcg, respectivamente, en adultos (ver a continuación **Datos**). Umeclidinio administrado por inhalación o en forma subcutánea a ratas y conejas preñadas no se asoció con efectos adversos en el desarrollo embrionario con exposiciones de alrededor de 40 y 150 veces, respectivamente, la exposición humana con la MRHDID de 62,5 mcg (ver a continuación **Datos**).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario relacionado con la enfermedad: En las mujeres con asma mal controlada o controlada en forma moderada, existe un mayor riesgo de varios desenlaces perinatales, como preeclampsia, en la madre, y nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. Se debe monitorear minuciosamente a las mujeres embarazadas y ajustar la medicación según sea necesario a fin de mantener un control óptimo del asma.

Trabajo de parto o parto: TRELEGY Elipta debe usarse durante el último período de la gestación y el trabajo de parto solo si el posible beneficio justifica los posibles riesgos relacionados con la interferencia de los agonistas beta en la contractilidad uterina.

Datos

Datos en animales: La combinación de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol no se estudió en animales preñados. Se llevaron a cabo estudios en animales preñados con furoato de fluticasona y vilanterol en combinación y en forma individual con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol.

Furoato de fluticasona y vilanterol: En un estudio de desarrollo embrionario, ratas preñadas recibieron furoato de fluticasona y vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de hasta aproximadamente 4,5 y 40 veces la MRHDID de 200 y 25 mcg, respectivamente, solos o en combinación (sobre una base de mcg/m² en dosis de inhalación de hasta aproximadamente 95 mcg/kg/día). No se observaron indicios de anomalías estructurales.

Furoato de fluticasona: En 2 estudios de desarrollo embrionario separados, ratas y conejas preñadas recibieron furoato de fluticasona durante el período de organogénesis en dosis de hasta aproximadamente 4,5 veces e igual a, respectivamente, la MRHDID de 200 mcg (sobre una base de mcg/m² en dosis de inhalación maternas de hasta 91 y 8 mcg/kg/día, respectivamente). No se observaron indicios de anomalías estructurales en los fetos de ninguna de las especies. En un estudio de desarrollo perinatal y postnatal en ratas, las madres recibieron furoato de fluticasona durante el último período de la gestación y el período de lactancia en dosis de hasta aproximadamente 1,5 veces la MRHDID de 200 mcg (sobre una base de mcg/m² en dosis de inhalación maternas de hasta 27 mcg/kg/día). No se observaron indicios de efectos en el desarrollo de las crías.

Umeclidinio: En 2 estudios de desarrollo embrionario separados, ratas y conejas preñadas recibieron umeclidinio durante el período de organogénesis en dosis de hasta aproximadamente 40 y 150 veces la MRHDID de 62,5 mcg, respectivamente (sobre una base del área bajo la curva ABC) en dosis de inhalación maternas de hasta 278 mcg/kg/día en ratas y en dosis subcutáneas maternas de hasta 180 mcg/kg/día en conejas). No se observaron indicios de efectos teratogénicos en ninguna de las especies. En un estudio de desarrollo perinatal y postnatal en ratas, las madres recibieron umeclidinio durante el último período de la gestación y el período de lactancia en dosis de hasta aproximadamente 20 veces la MRHDID (sobre una base del ABC en dosis subcutáneas maternas de hasta 60 mcg/kg/día). No se observaron indicios de efectos en el desarrollo de las crías.

Vilanterol: En 2 estudios de desarrollo embrionario separados, ratas y conejas preñadas recibieron vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de hasta aproximadamente 13.000 y 760 veces la MRHDID, respectivamente (sobre una base de mcg/m² en dosis de inhalación maternas de hasta 33.700 mcg/kg/día en ratas y sobre una base del ABC en dosis de inhalación maternas de hasta 5.740 mcg/kg/día en conejas). No se observaron indicios de anomalías estructurales con ninguna dosis en ratas o en conejas hasta aproximadamente 120 veces la MRHDID (sobre una base del ABC en dosis maternas de hasta 591 mcg/kg/día). Sin embargo, se observaron variaciones esqueléticas fetales en conejos con aproximadamente 760 u 840 veces la MRHDID (sobre una base del ABC en dosis de inhalación o subcutáneas maternas de 5.740 o 300 mcg/kg/día, respectivamente). Las variaciones esqueléticas incluyeron descenso o ausencia de osificación en el cuerpo vertebral cervical y los metacarpianos. En un estudio de desarrollo perinatal y postnatal en ratas, las madres recibieron vilanterol durante el último período de la gestación y el período de lactancia en dosis de hasta aproximadamente 3.900 veces la MRHDID (sobre una base de mcg/m² en dosis orales maternas de hasta 10.000 mcg/kg/día). No se observaron indicios de efectos en el desarrollo de las crías.

Lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de información sobre la presencia de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Umeclidinio se detectó en el plasma de las crías de las ratas en período de lactancia tratadas con umeclidinio, lo que sugiere su presencia en la leche materna (ver a continuación **Datos**). Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de TRELEGY Ellipta y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol, o de la afección materna subyacente.

Datos

La administración subcutánea de umeclidinio a ratas lactantes a una dosis superior o igual a 60 mcg/kg/día produjo un nivel cuantificable de umeclidinio en 2 de 54 crías, lo que puede indicar que umeclidinio se transfiere en la leche de la rata.

Uso pediátrico:

No se establecieron la seguridad y la efectividad de TRELEGY Ellipta en pacientes pediátricos (de 17 años de edad y menores). TRELEGY Ellipta no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

Efectos en el crecimiento

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden reducir la velocidad de crecimiento cuando se administran a niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados demostraron que los ICS pueden reducir el crecimiento en los niños. En estos estudios, la media de la reducción en la velocidad de crecimiento fue de aproximadamente 1 cm/año (rango de 0,3 a 1,8 cm/año) y parece relacionarse con la dosis y la duración de la exposición.

RE-2024-60242695-PA-2024-11GM

Este efecto se observó en ausencia de indicios de laboratorio de supresión del eje HPA, lo que sugiere que la velocidad de crecimiento es un indicador de la exposición a los corticosteroides sistémicos más sensible en los niños que algunas pruebas que suelen usarse para conocer la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociados con los corticosteroides inhalados por vía oral, incluso el impacto en la estatura final de los adultos.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, de 1 año, controlado con placebo evaluó el efecto en la velocidad de crecimiento del tratamiento una vez al día con 110 mcg de furoato de fluticasona en la formulación de aerosol nasal según una evaluación con estadiómetro. Los sujetos eran 474 niños en la pre pubertad (niñas de 5 a 7,5 años de edad y niños de 5 a 8,5 años de edad). La media de la velocidad de crecimiento durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los sujetos que recibieron el aerosol nasal de furoato de fluticasona (5,19 cm/años) en comparación con placebo (5,46 cm/año). La media de reducción de la velocidad de crecimiento fue de 0,27 cm/año (IC 95%: 0,06; 0,48) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Efecto en el crecimiento**).

Pacientes de edad avanzada:

Sobre la base de los datos disponibles, no se precisa ajustar la dosis de TRELEGY Ellipta en los pacientes de edad avanzada pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad.

En los Estudios 1 y 2 de EPOC (estudios de coadministración), 189 sujetos de 65 años de edad y mayores, de los cuales 39 sujetos tenían 75 años de edad y más, recibieron umeclidinio 62,5 mcg + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg. En el Estudio 3 de EPOC, 2.265 sujetos de 65 años de edad y mayores, de los cuales 565 sujetos tenían 75 años de edad y más, recibieron TRELEGY Ellipta. En un estudio clínico de asma (Estudio 4), 159 sujetos de 65 años y mayores, de los cuales 27 sujetos tenían 75 años y más, recibieron TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg o TRELEGY Ellipta 200/62,5/25 mcg. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes y otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los sujetos de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática:

TRELEGY Ellipta no se estudió en sujetos con insuficiencia hepática. A continuación, se brinda información sobre los componentes individuales.

Furoato de fluticasona/vilanterol

La exposición sistémica a furoato de fluticasona aumentó hasta 3 veces en los sujetos con insuficiencia hepática en comparación con los sujetos sanos. La insuficiencia hepática no tuvo efecto en la exposición sistémica a vilanterol. Usar TRELEGY Ellipta con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Monitorear a los pacientes para detectar efectos secundarios relacionados con los corticosteroides (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Umeclidinio

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh de 7-9) no mostraron aumentos relevantes en la $C_{máx}$ o el ABC, y la unión a la proteína no difirió entre los sujetos con insuficiencia hepática moderada y los controles sanos. No se realizaron estudios en sujetos con insuficiencia hepática severa (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal:

TRELEGY Ellipta no se estudió en sujetos con insuficiencia renal. A continuación, se brinda información sobre los componentes individuales.

Furoato de fluticasona/vilanterol

No hubo aumentos significativos en la exposición a furoato de fluticasona o vilanterol en los sujetos con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 ml/min) en comparación con los sujetos sanos. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Umeclidinio

Los pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 ml/min) no mostraron aumentos relevantes en la $C_{máx}$ o el ABC, y la unión a la proteína no difirió entre los sujetos con insuficiencia renal severa y los controles sanos. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto:

RE-2024-60242695-PA-2-DT-D3-1GM

- Eventos serios relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Candidiasis orofaríngea (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Aumento del riesgo de neumonía en la EPOC (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Inmunosupresión y riesgo de infecciones (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Broncoespasmo paradójico (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Efectos cardiovasculares (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Reducción de la densidad mineral ósea (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Agravamiento de la retención urinaria (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en estudios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La seguridad de TRELEGY Ellipta en la EPOC se basa en los datos de seguridad de dos estudios de 12 semanas de tratamiento con coadministración de umeclidinio y la combinación de dosis fija de furoato de fluticasona/vilanterol y un estudio de 52 semanas a largo plazo de TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg en comparación con las combinaciones de dosis fija de furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas - Estudios Clínicos - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**).

Estudios 1 y 2

Dos estudios de 12 semanas de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2) evaluaron la coadministración de umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol, los componentes de TRELEGY Ellipta, en comparación con placebo + furoato de fluticasona/vilanterol.

Un total de 824 sujetos con EPOC de dos estudios clínicos de 12 semanas, aleatorizados, doble ciegos recibieron por lo menos 1 dosis de umeclidinio 62,5 mcg + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg o placebo + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg administrados una vez al día (media de edad: 64 años, 92% blancos, 66% de sexo masculino entre todos los tratamientos) (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas - Estudios Clínicos - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**). La incidencia de reacciones adversas asociadas con el uso de umeclidinio 62,5 mcg + furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg que se presenta en la Tabla 5 se basa en los dos estudios de 12 semanas.

Tabla 5. Reacciones adversas con umeclidinio + furoato de fluticasona/vilanterol con una incidencia del ≥1% y más frecuentes que con placebo + furoato de fluticasona/vilanterol en sujetos con EPOC (Estudios 1 y 2)

Reacción adversa	Umec + FF/VI (n=412) %	Placebo + FF/VI (n=412) %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	4	3
Disgeusia	2	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	4	2
Dolor de espalda		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	1	<1
Tos	1	0
Dolor orofaríngeo		
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	2	<1
Infecciones e infestaciones		
Gastroenteritis	1	0

Umec=umeclidinio, FF/VI=furoato de fluticasona/vilanterol.

RE-2024-60242695-PA-2024-11GM

Estudio 3: Datos de seguridad a largo plazo

Un estudio de 52 semanas (Estudio 3) evaluó la seguridad a largo plazo de TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg en comparación con las combinaciones de dosis fija de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg y umeclidinio/vilanterol 62,5/25 mcg. Se aleatorizaron a un total de 10.355 sujetos con EPOC con antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas en los 12 meses previos (2:2:1) para que recibieran TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg, furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol administrados una vez al día en un estudio clínico doble ciego (media de edad: 65 años, 77% blancos, 66% de sexo masculino entre todos los tratamientos) (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas - Estudios Clínicos - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**). La incidencia de reacciones adversas en el estudio a largo plazo concordó con la de los Estudios 1 y 2. No obstante, además de las reacciones adversas que se muestran en la Tabla 5, las reacciones adversas que se manifestaron en $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg (n=4.151) por un máximo de 52 semanas también incluyeron infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, bronquitis, candidiasis bucal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Candidiasis orofaríngea**), artralgia, gripe, sinusitis, faringitis, rinitis, constipación, infección de las vías urinarias y disfonía.

Experiencia en estudios clínicos de asma

La seguridad de TRELEGY Eliipta en el asma se basa en un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo de entre 24 y 52 semanas de duración (Estudio 4) que enroló a 2.436 sujetos adultos controlados inadecuadamente con su tratamiento actual de terapia de combinación (ICS más un LABA) (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas - Estudios clínicos-Asma**). En la población general, el 62% eran mujeres y el 80% eran blancos; la media de la edad fue de 53 años. La incidencia de reacciones adversas manifestadas en el $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con TRELEGY Eliipta 92/55/22 mcg o con TRELEGY Eliipta 200/62,5/25 mcg se muestra en la Tabla 6. Las reacciones adversas observadas para los grupos tratados con TRELEGY Eliipta fueron similares a las observadas en las ramas de furoato de fluticasona/vilanterol.

Tabla 6. Reacciones adversas con TRELEGY Eliipta con una incidencia del $\geq 1\%$ en sujetos con asma (Estudio 4)

Reacción adversa	TRELEGY Eliipta 200/62,5/25 mcg (n=408) %	TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg (n=406) %	FF/VI 200/25 mcg (n=406) %	FF/VI 100/25 mcg (n=407) %
Infecciones e infestaciones				
Faringitis/nasofaringitis	15	17	16	16
Infección de las vías respiratorias superiores/infección viral de las vías respiratorias superiores	7	5	6	7
Bronquitis	5	4	5	3
Infección de las vías respiratorias/infección viral de las vías respiratorias	3	4	2	4
Sinusitis/sinusitis aguda	3	2	2	3
Infección de las vías urinarias	2	<1	<1	1
Rinitis	1	2	2	3
Gripe	1	4	2	3
Neumonía	<1	1	2	2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	5	9	6	7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	2	3	1	4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	1	1	2	1
Dolor bucofaríngeo	1	1	<1	<1

RE-2024-60242695-PA-27-DT-1-GM

simpaticomiméticos inhalados, el paro cardíaco e incluso la muerte pueden asociarse con una sobredosis de vilanterol.

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

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo un inhalador Ellipta con 30 dosis individuales.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

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

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

Precauciones especiales

TRELEGY Ellipta debe almacenarse sin abrir dentro de la bandeja de aluminio para protegerlo de la humedad, y sacarlo de la bandeja inmediatamente antes del primer uso. Descartar TRELEGY Ellipta 6 semanas después de abrir la bandeja de aluminio o cuando en el contador se indique "0" (después de haber usado todos los blísteres), lo que suceda primero. El inhalador no es reutilizable. No intentar desarmar el inhalador.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE:

Aconsejar al paciente que lea la información para el Paciente e Instrucciones de Uso aprobadas por la ANMAT.

Eventos serios relacionados con el asma

Informar a los pacientes con asma que los LABA, cuando se usan solos, aumentan el riesgo de hospitalización o muerte relacionadas con el asma. Los datos a disposición muestran que, cuando los ICS y los LABA se usan juntos, como sucede con TRELEGY Ellipta, no se produce un aumento significativo del riesgo de estos eventos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Eventos serios relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte**).

No usar para síntomas agudos

Informar a los pacientes que TRELEGY Ellipta no está destinado a aliviar los síntomas agudos de la EPOC y el asma, y que no deben usarse dosis adicionales con ese fin. Aconsejar a los pacientes que traten los síntomas agudos con un agonista-beta₂ de acción corta inhalado, como salbutamol. Brindar a los pacientes dicha medicación e indicarles cómo debe usarse.

Indicar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si presentan alguno de los siguientes:

- Disminución de la efectividad de los agonistas-beta₂ de acción corta inhalados.
- Necesidad de más inhalaciones que las habituales de los agonistas-beta₂ de acción corta inhalados.
- Disminución significativa de la función pulmonar según la descripción del médico.

Informar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con TRELEGY Ellipta sin la guía del médico ya que los síntomas pueden volver a presentarse tras la discontinuación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Deterioro de la enfermedad y episodios agudos**).

No usar otros agonistas beta₂ de acción prolongada

Indicar a los pacientes que no usen otros LABA para la EPOC y el asma (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Evitar el uso excesivo de TRELEGY Ellipta y evitar el uso con otros agonistas beta₂ de acción prolongada**).

Candidiasis orofaríngea

Informar a los pacientes que se han observado infecciones localizadas con *Candida albicans* en la boca y la faringe de algunos pacientes. Si se desarrolla candidiasis orofaríngea, debe tratarse con la correspondiente terapia antimicótica local o sistémica (es decir, oral) mientras se continúa la terapia con TRELEGY Ellipta, pero, en ocasiones, tal vez se deba interrumpir temporariamente la terapia con TRELEGY Ellipta bajo estricta supervisión médica. Aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca

RE-2024-60242695-PA-2024-1031GM

con agua sin tragarla luego de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Candidiasis orofaríngea**).

Neumonía

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo mayor de neumonía; indicar que se comuniquen con su médico si presentan síntomas de neumonía (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Neumonía**).

Inmunosupresión y riesgo de infecciones

Advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten exponerse a la varicela y el sarampión y que, de quedar expuestos, consulten al médico sin demora. Informar a los pacientes acerca del posible agravamiento de la tuberculosis existente; infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias, o herpes simple ocular (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Inmunosupresión y riesgo de infecciones**).

Síndrome de Cushing y supresión adrenal

Aconsejar a los pacientes que TRELEGY Ellipta puede provocar efectos de los corticosteroides sistémicos de síndrome de Cushing y supresión adrenal. Asimismo, informar a los pacientes que hubo muertes a causa de insuficiencia adrenal durante el cambio de tratamiento desde los corticosteroides sistémicos y después. Los pacientes deben reducir en forma gradual y lenta los corticosteroides sistémicos si pasan a TRELEGY Ellipta (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Síndrome de Cushing y supresión adrenal**).

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, TRELEGY Ellipta puede causar broncoespasmo paradójico. Si se produce broncoespasmo paradójico, indicar a los pacientes que discontinúen TRELEGY Ellipta y que se comuniquen inmediatamente con su médico (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Broncoespasmo paradójico**).

Reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia

Aconsejar a los pacientes que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria) luego de administrar TRELEGY Ellipta. Indicar a los pacientes que discontinúen TRELEGY Ellipta si se producen dichas reacciones. Hubo informes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche luego de inhalar otros medicamentos en polvo con lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben usar TRELEGY Ellipta (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia**).

Reducción de la densidad mineral ósea

Aconsejar a los pacientes que tienen más riesgo de disminución de la DMO que el uso de corticosteroides puede implicar un riesgo adicional (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Reducción de la densidad mineral ósea**).

Glaucoma y cataratas

Aconsejar a los pacientes que el uso a largo plazo de ICS puede aumentar el riesgo de algunos problemas oculares (cataratas o glaucoma); evaluar la posibilidad de realizar exámenes oculares periódicos.

Informar a los pacientes que estén alerta ante signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho agudo (por ejemplo, dolor o molestias en los ojos, visión borrosa, halos en la vista o imágenes de colores en relación con ojos rojos por congestión de la conjuntiva y edema de córnea). Indicar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si se presenta alguno de estos signos o síntomas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Glaucoma y cataratas, agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho**).

Agravamiento de la retención urinaria

Indicar a los pacientes que estén alerta ante signos y síntomas de retención urinaria (por ejemplo, dificultad para orinar, dolor al orinar). Indicar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si se presenta alguno de estos signos o síntomas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Agravamiento de la retención urinaria**).

Riesgos asociados con la terapia con agonistas beta

Informar a los pacientes de los efectos adversos asociados con los agonistas beta₂, como palpitaciones, dolor de pecho, ritmo cardíaco rápido, temblores o nerviosismo. Indicar a los pacientes que consulten de

inmediato al médico si se presenta alguno de estos signos o síntomas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Efectos cardiovasculares**).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.827.
Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.
Titular: GSK Biopharma Argentina S.A.

Para Industria inglesa:

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

Para Industria estadounidense:

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, Zebulon, NC 27597, Estados Unidos.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.
Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Importado y representado por: **GlaxoSmithKline Uruguay S.A.**, Edificio Sinergia Faro - Víctor Soliño 349, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel. 1722. INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Uruguay S.A. – 24198333-int.182

FDA USPI 06/2023

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 202.. Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

RE-2024-60242695-PA-3-D-23-1GM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-29764521- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 15:08:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 15:08:35 -03:00

TRELEGY Ellipta
FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg
UMECLIDINIO 55 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 otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso no listado en este prospecto. (Ver Contenido del prospecto, Punto 3 – **Posibles eventos adversos**).

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es TRELEGY Ellipta y para que se usa?
2. Cómo usar TRELEGY Ellipta
3. Posibles eventos adversos
4. Cómo conservar TRELEGY Ellipta
5. Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRELEGY Ellipta
6. Cuáles son los ingredientes de TRELEGY Ellipta
7. Instrucciones de uso
8. Leyendas finales

1. ¿Qué es TRELEGY Ellipta y para que se usa?

- TRELEGY Ellipta combina 3 medicamentos en un inhalador: Un medicamento corticosteroide inhalado (ICS, *inhaled corticosteroid*) (furoato de fluticasona), un medicamento anticolinérgico (umeclidinio) y un medicamento beta₂-agonista adrenérgico de acción prolongada (LABA, *long-acting beta₂-adrenergic agonist*) (vilanterol).
- Los medicamentos ICS, como furoato de fluticasona, ayudan a reducir la inflamación en los pulmones. La inflamación en los pulmones puede causar problemas respiratorios.
- Los medicamentos anticolinérgicos, como umeclidinio, y los medicamentos LABA, como vilanterol, ayudan a los músculos que rodean las vías respiratorias de los pulmones a permanecer relajados para evitar síntomas como sibilancias, tos, opresión en el pecho y falta de aire. Estos síntomas pueden manifestarse cuando los músculos que rodean las vías respiratorias se comprimen. Esto hace que sea difícil respirar.
- **TRELEGY Ellipta no se usa para aliviar problemas respiratorios repentinos** y no reemplaza a un inhalador de rescate.
- TRELEGY Ellipta es un medicamento de venta bajo receta que se usa a largo plazo (crónico) para tratar a personas que sufren de lo siguiente:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

- TRELEGY Ellipta es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar la EPOC, la EPOC es una enfermedad pulmonar crónica que incluye bronquitis crónica, enfisema o ambos.
- TRELEGY Ellipta se usa para mejorar los síntomas de la EPOC a fin de respirar mejor y reducir el número de exacerbaciones (el agravamiento de sus síntomas de EPOC durante varios días).

Asma:

- TRELEGY Ellipta es un medicamento de venta bajo receta que se usa para prevenir y controlar los síntomas del asma a fin de respirar mejor y prevenir síntomas como las sibilancias.
- TRELEGY Ellipta contiene vilanterol. Los medicamentos LABA, como vilanterol, cuando se usan solos, aumentan el riesgo de hospitalizaciones y muerte por problemas de asma. TRELEGY Ellipta contiene un ICS, un anticolinérgico y un LABA. Cuando un ICS y un LABA se usan juntos, **no** hay un aumento significativo del riesgo de hospitalizaciones y muerte por problemas de asma.

TRELEGY Ellipta no debe usarse en niños menores de 18 años de edad.

- No se sabe si TRELEGY Ellipta es seguro y efectivo en los niños menores de 18 años de edad.

RE-2024-60242695-~~Página 10 de 19~~ **Página 10 de 19**

No use TRELEGY Elipta en los siguientes casos:

- Para tratar síntomas repentinos y severos de la EPOC o del asma.
- Si tiene alergia severa a las proteínas de la leche. Consulte a su médico en caso de duda.
- Si es alérgico a furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los ingredientes de TRELEGY Elipta. Vea el final de esta Información para el Paciente si desea una lista completa de los ingredientes de TRELEGY Elipta.

Antes de usar TRELEGY Elipta, informe a su médico de todas sus afecciones médicas, incluso si tiene:

- Problemas cardíacos.
- Presión arterial alta.
- Convulsiones.
- Problemas de tiroides.
- Diabetes.
- Problemas hepáticos.
- Huesos débiles (osteoporosis).
- Problema en el sistema inmunológico.
- Problemas en los ojos, como glaucoma, aumento de la presión en el ojo, cataratas, visión borrosa u otros cambios en la vista. TRELEGY Elipta puede agravar el glaucoma.
- Alergia a las proteínas de la leche.
- Problemas de próstata o de vejiga, o problemas para orinar. TRELEGY Elipta puede agravar estos problemas.
- Algún tipo de infección viral, bacteriana, parasitaria o fúngica.
- Si está expuesto a la varicela o el sarampión.
- Si está embarazada o si planea quedar embarazada. No se sabe si TRELEGY Elipta puede dañar al feto. Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TRELEGY Elipta comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si los componentes en TRELEGY Elipta pasan a la leche materna y si pueden dañar a su bebé. Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con TRELEGY Elipta comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Informe a su médico de todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. TRELEGY Elipta y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre sí. Esto puede provocar efectos adversos serios.

En especial, informe a su médico si toma los siguientes:

- Anticolinérgicos (incluso tiotropio, ipratropio, aclidinio).
- Atropina.
- Otros LABA (incluso salmeterol, formoterol, arformoterol, olodaterol e indacaterol).
- Medicamentos antimicóticos o para el VIH.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista para mostrársela al médico y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

2. Cómo usar TRELEGY Elipta

Lea las instrucciones de Uso para TRELEGY Elipta al final de esta Información para el Paciente.

- **No** use TRELEGY Elipta, a menos que su médico le haya enseñado a usar el inhalador y usted entienda cómo se usa correctamente.
- Si conserva TRELEGY Elipta en heladera, debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.
- TRELEGY Elipta viene en dos concentraciones diferentes. El médico le recetó la que es mejor para usted.
- Use TRELEGY Elipta exactamente como se lo indique su médico. **No** use TRELEGY Elipta con más frecuencia de la recetada.
- Use una inhalación de TRELEGY Elipta una vez cada día. Use TRELEGY Elipta a la misma hora cada día.
- Si se saltea una dosis de TRELEGY Elipta, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome más de una inhalación por día. Tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome 2 dosis en una vez.
- Si toma demasiado TRELEGY Elipta, llame a su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano enseguida si tiene algún síntoma inusual, como agravamiento de la falta de aire, dolor de pecho, aumento de la frecuencia cardíaca o temblores.

- **No use otros medicamentos que contengan un LABA o un anticolinérgico por ningún motivo.** Consulte a su médico o al farmacéutico si alguno de sus otros medicamentos son LABA o medicamentos anticolinérgicos.
- **No deje de usar TRELEGY Ellipta**, a menos que su médico se lo indique, ya que sus síntomas podrían agravarse. Su médico cambiará sus medicamentos según sea necesario.
- **TRELEGY Ellipta no alivia los síntomas repentinos de la EPOC o del asma, y usted no debe inhalar dosis extra de TRELEGY Ellipta para aliviar esos síntomas repentinos.** Lleve siempre con usted un inhalador de rescate para tratar los síntomas repentinos. Si no tiene un inhalador de rescate, llame a su médico para que le recete uno.
- Consulte a un médico o consiga asistencia médica urgente en los siguientes casos:
 - Si se agravan sus problemas respiratorios.
 - Si necesita usar su inhalador de rescate con más frecuencia de la habitual.
 - Si su inhalador de rescate no funciona bien para aliviar sus síntomas.

3. Posibles eventos adversos

TRELEGY Ellipta puede provocar eventos adversos serios, incluso los siguientes:

- **Infección fúngica en la boca o la garganta (candidiasis).** Enjuáguese la boca con agua sin tragarla luego de usar TRELEGY Ellipta para ayudar a reducir la posibilidad de contraer candidiasis.
- **Neumonía.** Las personas con EPOC tienen más posibilidades de contraer neumonía. TRELEGY Ellipta puede aumentar la posibilidad de contraer neumonía. Consulte a su médico si advierte alguno de los siguientes síntomas:
 - Aumento de la producción de moco (esputo).
 - Cambio en el color del moco.
 - Fiebre.
 - Escalofríos.
 - Aumento de la tos.
 - Aumento de los problemas respiratorios.
- **Sistema inmunológico debilitado y aumento de la posibilidad de contraer infecciones (inmunosupresión).**
- **Función adrenal reducida (insuficiencia adrenal).** La insuficiencia adrenal es una afección en la que las glándulas adrenales no producen suficientes hormonas esteroides. Esto puede pasar cuando usted deja de tomar medicamentos de corticosteroides orales (como la prednisona) y empieza a tomar un medicamento que contiene un ICS (como TRELEGY Ellipta). Durante este período de transición, cuando su cuerpo está con estrés por fiebre, trauma (como en un accidente de tránsito), infección, cirugía o agravamiento de los síntomas de la EPOC o del asma, la insuficiencia adrenal puede agravarse y provocar la muerte. Los síntomas de la insuficiencia adrenal incluyen los siguientes:
 - Sensación de cansancio.
 - Falta de energía.
 - Debilidad.
 - Náuseas y vómitos.
 - Presión arterial baja (hipotensión).
- **Problemas respiratorios repentinos inmediatamente después de inhalar el medicamento.** Si presenta problemas respiratorios repentinos inmediatamente después de inhalar el medicamento, deje de usar TRELEGY Ellipta y consulte inmediatamente a su médico.
- **Reacciones alérgicas serias. Consulte a su médico o consiga asistencia médica urgente si tiene alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica seria:**
 - Erupción.
 - Urticaria.
 - Inflamación del rostro, la boca y la lengua.
 - Problemas para respirar.
- **Efectos en el corazón.**
 - Aumento de la presión arterial.
 - Latidos cardíacos rápidos o irregulares, consciencia de los latidos cardíacos.
 - Dolor de pecho.
- **Efectos en el sistema nervioso.**
 - Temblores.
 - Nervios.
- **Adelgazamiento o debilidad en los huesos (osteoporosis).**
- **Problemas en los ojos**, incluso glaucoma, aumento de la presión en el ojo, cataratas, visión borrosa, agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho u otros cambios en la vista. Debe realizarse exámenes oculares periódicos mientras usa TRELEGY Ellipta. El glaucoma de ángulo estrecho agudo puede provocar pérdida permanente de la visión si no se trata. Los síntomas de glaucoma de ángulo estrecho agudo pueden incluir los siguientes:
 - Dolor o molestia en el ojo.
 - Náuseas o vómitos.
 - Visión borrosa.
 - Ver halos o colores brillantes alrededor de las luces.
 - Ojos rojos.
 Si tiene estos síntomas, consulte inmediatamente a su médico antes de inhalar otra dosis.
- **Retención urinaria.** Las personas que toman TRELEGY Ellipta pueden desarrollar retención urinaria nueva o agravada. Los síntomas de la retención urinaria pueden incluir los siguientes:

RE-2024-60242695-~~Página 34 de 40~~ **Página 34 de 40**

- Dificultad para orinar.
 - Orinar con dolor.
 - Orinar con frecuencia.
 - Orinar con chorros débiles o en gotas.
- Si tiene estos síntomas de retención urinaria, deje de usar TRELEGY Eliipta, y consulte inmediatamente a su médico antes de inhalar otra dosis.
- **Cambios en los valores sanguíneos de laboratorio**, incluso niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia) y niveles bajos de potasio (hipocalemia).
 - **Crecimiento lento en los niños.**

Los efectos secundarios frecuentes de TRELEGY Eliipta incluyen los siguientes:

EPOC:

- Infección de las vías respiratorias superiores.
- Neumonía.
- Bronquitis.
- Candidiasis en la boca y la garganta. Enjuáguese la boca con agua sin tragarla luego del uso para ayudar a prevenirlo.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de espalda.
- Dolor en las articulaciones.
- Gripe.
- Inflamación de los senos nasales.
- Congestión nasal y dolor de garganta.
- Trastornos del gusto.
- Constipación.
- Orinar con dolor y con frecuencia (signos de infección de las vías urinarias)
- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Dolor de boca y de garganta.
- Tos.
- Ronquera.

Asma:

- Congestión nasal y dolor de garganta.
- Infección de las vías respiratorias superiores.
- Bronquitis.
- Infección de las vías respiratorias.
- Inflamación de los senos nasales.
- Orinar con dolor y con frecuencia (signos de infección de las vías urinarias)
- Gripe.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de espalda.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de TRELEGY Eliipta. Consulte a su médico sobre estos efectos adversos.

Notificación de sospecha de eventos adversos:

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

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

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

4. Cómo conservar TRELEGY Eliipta

- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Si se conserva en heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.
- Conserve TRELEGY Eliipta en la bandeja sin abrir y ábrala solo cuando esté listo para usarlo.
- Descarte TRELEGY Eliipta en forma segura en la basura 6 semanas después de abrir la bandeja o cuando en el contador se lea "0", lo que suceda primero. Anote la fecha en la que abrió la bandeja en la etiqueta del inhalador.

Mantenga TRELEGY Eliipta y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

5. Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRELEGY Eliipta

En ocasiones, se recetan medicamentos para fines que no son los que se mencionan en la Información para el Paciente. No use TRELEGY Eliipta para tratar una afección para la cual no fue recetado. No les dé TRELEGY Eliipta a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlos.

Puede solicitar a su médico o al farmacéutico información sobre TRELEGY Eliipta para profesionales de la salud.

6. Cuáles son los ingredientes de TRELEGY Eliipta.

RE-2024-60242695-Página 4 de 9

Composición de TRELEGY Eliipta

Cada dosis de TRELEGY Eliipta contiene:

- Blister de Furoato de fluticasona
- Furoato de fluticasona micronizado¹ 100,0 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.
- Blister de Umeclidinio/Vilanterol

Bromuro de umeclidinio micronizado¹ 74,2 mcg²; trifenatato de vilanterol micronizado¹ 40 mcg³; estearato de magnesio 75 mcg; lactosa monohidrato c.s.p. 12,5 mg.

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

²74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio son equivalentes a 62,5 microgramos de umeclidinio (catión libre). La cantidad de bromuro de umeclidinio puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

³40 microgramos de trifenatato de vilanterol son equivalentes a 25 microgramos de vilanterol (base libre). La cantidad de trifenatato de vilanterol puede ajustarse con base en la pureza asignada del fármaco de entrada.

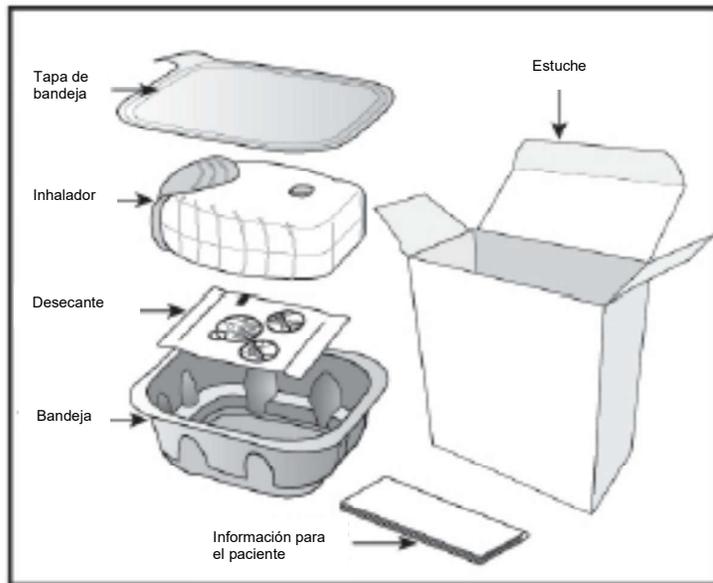
Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto se corresponde con una dosis de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

7. Instrucciones de uso

Lea la siguiente información antes de comenzar:

- Si usted abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.
- La dosis perdida se mantendrá en forma segura dentro del inhalador, pero ya no estará disponible para inhalar.
- No es posible inhalar accidentalmente una dosis doble o una dosis extra en 1 inhalación.

Su inhalador TRELEGY Eliipta



Cómo usar su inhalador

- TRELEGY Eliipta está envasado en una bandeja.
- Retire la tapa y abra la bandeja. **Ver la Figura A.**
- La bandeja contiene un desecante para reducir la humedad. No lo ingiera o inhale. Deséchelo en los residuos domésticos fuera del alcance de niños y mascotas. **Ver la Figura B.**



Figura A

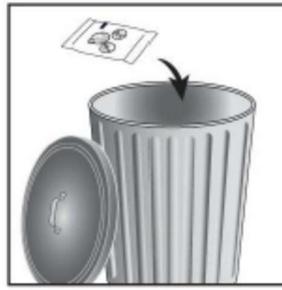


Figura B

Notas importantes:

- Su inhalador contiene 30 dosis.
- Cada vez que abra por completo la tapa del inhalador (podrá oír un clic), habrá una dosis lista para inhalar. Esto se comprueba porque desciende el número del contador.
- Si usted abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis. La dosis perdida se mantendrá segura dentro del inhalador pero ya no estará disponible para inhalar. No es posible inhalar accidentalmente una dosis doble o una dosis extra en 1 inhalación.
- **No** abra la tapa del inhalador hasta que esté listo para utilizarlo. Para evitar desperdiciar dosis una vez que el inhalador esté listo, **no** cierre la tapa hasta que haya inhalado el medicamento.
- Anote las fechas de "Apertura de la Bandeja" y "Descartar" en la etiqueta del inhalador. La fecha de "Descartar" corresponde a 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja.

Verifique el contador. Vea la Figura C

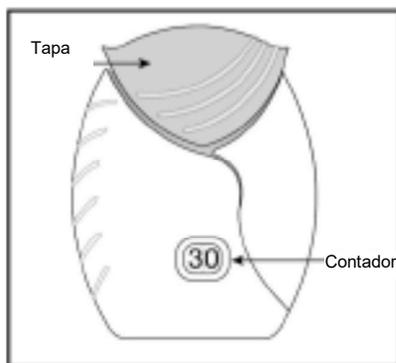


Figura C

- Antes de usar el inhalador por primera vez, el contador debe mostrar el número "30". Es el número de dosis en el inhalador.
- Cada vez que abra la tapa, se prepara 1 dosis del medicamento.
- El contador resta un número cada vez que usted abre la tapa.

Prepare la dosis:

Espere para abrir la tapa hasta el momento en que esté listo para inhalar la dosis.

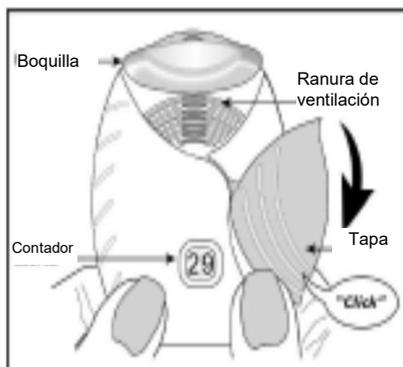


Figura D

Paso 1. Abra la tapa del inhalador. Ver Figura D.

- Deslice la tapa hacia abajo para dejar expuesta la boquilla. Tiene que oír un "clic". El contador restará 1 número. No hace falta que agite esta clase de inhalador.

Su inhalador ya está listo para usar.

- Si el contador no resta un número cuando usted escuche el clic, no administrará el medicamento. Si ocurre esto, consulte a su médico o al farmacéutico.

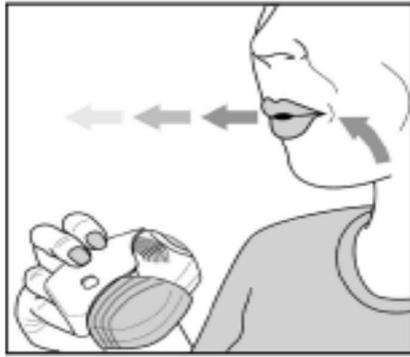


Figura E

Paso 2. Exhale. Ver Figura E.

- Mientras sostiene el inhalador lejos de la boca, suelte el aire (exhale) por completo. No suelte el aire dentro de la boquilla.

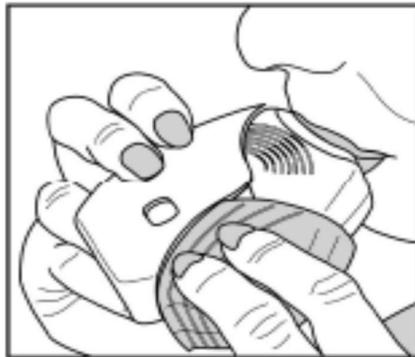


Figura F

Paso 3. Inhale el medicamento. Ver la Figura F.

- Coloque la boquilla entre sus labios y cierre los labios con firmeza rodeándola. Sus labios deben rodear la forma curva de la boquilla.
- Inhale por la boca de forma prolongada, constante y profunda. **No** tome aire por la nariz.

No obstruya la ranura de ventilación con los dedos.



Figura G

- No obstruya la ranura de ventilación con los dedos. **Ver Figura G.**



Figura H

- **Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración por unos 3 a 4 segundos** (o el tiempo que le resulte cómodo). **Ver Figura H**

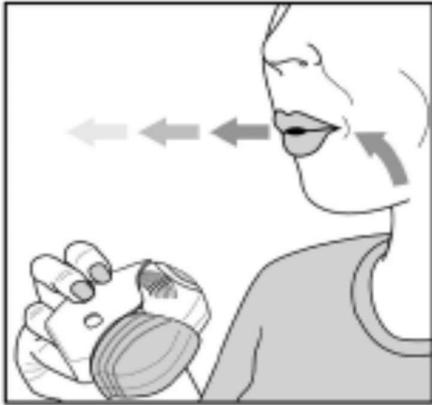


Figura I

Paso 4. Exhale lenta y suavemente. Ver Figura I.

- Puede que no perciba el sabor o no sienta el medicamento, aunque esté usando correctamente el inhalador.
- **No** tome otra dosis del inhalador, aunque no sienta o no perciba el sabor del medicamento.

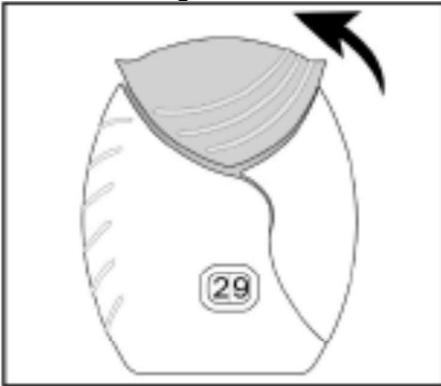


Figura J

Paso 5. Cierre el inhalador. Ver la Figura J.

- Puede limpiar la boquilla si es necesario usando un paño seco antes de cerrar la tapa. No se requiere una limpieza de rutina.
- Deslice la tapa hacia arriba y cubra la totalidad de la boquilla.



Figura K

Paso 6. Enjuáguese la boca. Ver Figura K.

- Enjuague la boca con agua después de haber usado el inhalador y escupa el agua. **No** trague el agua.

Nota importante: ¿Cuándo debe hacer un recambio?

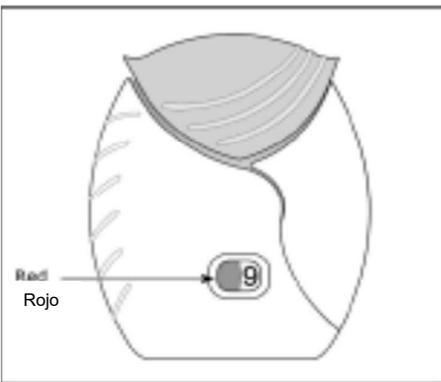


Figura L

- **Cuando queden menos de 10 dosis** en el inhalador, la mitad izquierda del contador estará en rojo para recordar que debe recambiarlo. **Ver la Figura L.**
- Luego de inhalar la última dosis, el contador se pone en "0", y el inhalador queda vacío.
- Deseche el inhalador vacío en los residuos domésticos fuera del alcance de los niños y las mascotas.

8. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de TRELEGY Eliipta, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede usar TRELEGY Eliipta hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TRELEGY Eliipta luego de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.827.
Directora Técnica: Clarisa del Campo – Farmacéutica.

Para Industria inglesa:

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

Para Industria estadounidense:

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, Zebulon, NC 27597, Estados Unidos.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.**— Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.
Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Importado y representado por: **GlaxoSmithKline Uruguay S.A.**, Edificio Sinergia Faro - Víctor Soliño 349, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel. 1722. INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Uruguay S.A. – 24198333-int.182

FDA USPI Diciembre 2022

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 202.... Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

RE-2024-60242695-APN-DTID#9GM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-29764521- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 15:09:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 15:09:56 -03:00