

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### **RELVAR ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN** **FLUTICASONA FUROATO / VILANTEROL**

#### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada inhalación única de **RELVAR ELLIPTA** proporciona una dosis liberada de 92/22 microgramos de fluticasona furoato / vilanterol o 184/22 microgramos de fluticasona furoato / vilanterol (como trifenatato). Esto corresponde a una dosis pre-dispensada conteniendo 100/25 microgramos o 200/25 microgramos de fluticasona furoato / vilanterol.

#### **FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para inhalación

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

##### **INDICACIONES**

###### **ASMA**

**RELVAR ELLIPTA 92/22** está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta 2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta 2$  inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- Pacientes controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción prolongada.

###### **EPOC**

**RELVAR ELLIPTA 92/22** está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

#### **RELVAR ELLIPTA 184/22 POLVO PARA INHALACIÓN**

###### **ASMA**

**RELVAR ELLIPTA 184/22** está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta 2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta 2$  inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- Pacientes controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción prolongada

#### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

**RELVAR ELLIPTA** sólo es para uso mediante inhalación.

**RELVAR ELLIPTA** debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

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

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

## **ASMA**

Debe advertirse a los pacientes que **RELVAR ELLIPTA** debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

## **Poblaciones**

### **Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores**

La dosis recomendada de **RELVAR ELLIPTA** es:

Una inhalación de **RELVAR ELLIPTA** de **92/22** microgramos una vez al día

o

Una inhalación de **RELVAR ELLIPTA** de **184/22** microgramos una vez al día

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

Si aparecen síntomas en los periodos entre dosis, se debe usar un agonista  $\beta_2$  inhalado de acción corta para un alivio inmediato.

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis de baja a intermedia de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de **RELVAR ELLIPTA 92/22**. Si los pacientes no están adecuadamente controlados con **RELVAR ELLIPTA 92/22**, se puede aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma.

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

En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada se debe considerar la dosis de **RELVAR ELLIPTA 184/22** microgramos.

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de **RELVAR ELLIPTA** que contenga la dosis apropiada de fluticasona furoato (FF) en base a la gravedad de su enfermedad. Los prescriptores deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 100 microgramos de fluticasona furoato (FF) es aproximadamente equivalente a 250 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día, mientras que 200 microgramos de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día.

## **Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **RELVAR ELLIPTA** en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma.

No hay datos disponibles.

## **EPOC**

### **Poblaciones**

#### **Adultos**

La dosis recomendada de **RELVAR ELLIPTA** es:

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

**RELVAR ELLIPTA** 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y de reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides.

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

#### **Niños**

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

### **Población especial: Asma y EPOC**

#### **Ancianos**

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver *Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes*).

#### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver *Farmacocinética*).

#### **Insuficiencia hepática**

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento de hasta tres veces en la exposición sistémica a fluticasona furoato (AUC) (ver *Farmacocinética*).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática, ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

La dosis máxima para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave es de 92/22 microgramos (véase *Farmacocinética*).

## **CONTRAINDICACIONES**

**RELVAR ELLIPTA** está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a fluticasona furoato, vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Exacerbaciones**

**RELVAR ELLIPTA** no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción corta. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro del control, por lo que el paciente debe ser evaluado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA**, en asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos relacionados con asma y exacerbaciones durante el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA**. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar **RELVAR ELLIPTA**.

### **Broncoespasmo Paradójico**

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción corta. **RELVAR ELLIPTA** debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

### **Efectos cardiovasculares**

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con fármacos simpaticomiméticos, incluyendo **RELVAR ELLIPTA**. En un estudio controlado con placebo en sujetos con antecedentes de o un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, no hubo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves, o adjudicación de muertes de causa cardiovascular en pacientes recibiendo furoato de fluticasona /vilanterol comparado con placebo (véase Reacciones Adversas). Sin embargo, **RELVAR ELLIPTA** debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 92/22 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicas relacionadas con corticosteroides (véase Farmacocinética).

### **Efectos sistémicos de corticosteroides**

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés)

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, **RELVAR ELLIPTA** debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

### **Hiperglicemia**

Ha habido reportes de aumentos en los niveles de glucosa en sangre con furoato de fluticasona/vilanterol. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de diabetes mellitus (véase Reacciones Adversas).

## Neumonía

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben **RELVAR ELLIPTA**. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales (ver *Estudios clínicos y Reacciones Adversas*). Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben **RELVAR ELLIPTA**, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal  $<25 \text{ kg/m}^2$  y pacientes con un (volumen espiratorio forzado)  $\text{VEF}_1 < 50\%$  predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir fluticasona furoato / vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

Los pacientes con asma que toman **RELVAR ELLIPTA 184/22**, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben **RELVAR ELLIPTA 92/22** o placebo (véase Reacciones Adversas). No se identificaron factores de riesgo.

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

## INTERACCIONES

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por fluticasona furoato o vilanterol a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la dosificación inhalada.

### Interacción con $\beta$ -bloqueadores

Los bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos. Debe evitarse el uso concurrente de  $\beta$  bloqueadores tanto no selectivos como selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

### Interacción con inhibidores del CYP3A4

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

Se aconseja tener precaución al co administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría ocasionar reacciones adversas (ver *Farmacocinética*).

### Interacción con inhibidores de la glicoproteína P

Tanto fluticasona furoato como vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos sanos a quienes se co-administró vilanterol con verapamilo, un inhibidor potente de la P-gp y moderado del CYP3A4, no mostró ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios de farmacología clínica con un inhibidor específico de la P-gp y fluticasona furoato.

### **Medicamentos simpaticomiméticos**

La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de fluticasona furoato/vilanterol. **RELVAR ELLIPTA** no debe utilizarse en combinación con otros agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **FERTILIDAD**

No existen datos de fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron un efecto de vilanterol ni de fluticasona furoato sobre la fertilidad (ver *sección de Datos de Seguridad Pre-clínicos*).

#### **EMBARAZO**

Ha existido una exposición limitada en el embarazo en humanos.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver sección 5.3). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de fluticasona furoato y vilanterol trifrenatato en mujeres embarazadas. (ver *sección de Datos de Seguridad Pre-clínicos*).

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

#### **LACTANCIA**

Existe información limitada sobre la excreción de fluticasona furoato o vilanterol o sus metabolitos en la leche humana. Sin embargo, otros corticoesteroides y agonistas  $\beta_2$  pueden detectarse en la leche humana (ver *sección de Datos de Seguridad Pre clínicos*). No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos / lactantes menores que están siendo alimentados por pecho.

Debe tomarse la decisión de no lactar o de suspender el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA**, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIA**

No se han realizado estudios para investigar el efecto de **RELVAR ELLIPTA** sobre el desempeño al manejar o la capacidad de operar maquinaria. No se anticipa un efecto negativo sobre dichas actividades en base a la farmacología de furoato de fluticasona o de vilanterol.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Datos de estudios clínicos**

Se utilizaron los datos de extensos estudios clínicos en asma y en EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con **RELVAR ELLIPTA**. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7.034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6.237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

A excepción de la neumonía y las fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los ensayos clínicos, la neumonía y las fracturas se observaron generalmente con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por grupo sistémico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

**Muy comunes:**  $\geq 1/10$   
**Comunes:**  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$   
**Poco Comunes:**  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ .  
**Raras:**  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$   
**Muy raras:**  $< 1/10000$

| Grupo sistémico                                                | Reacción(es) adversa(s)                                                                                             | Frecuencia             |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                    | Neumonía*,<br>Infección de tracto respiratorio superior,<br>Bronquitis, Influenza<br>Candidiasis de boca y garganta | Comunes                |
| Trastornos de sistema nervioso                                 | Cefalea                                                                                                             | Muy Comunes            |
| Trastornos cardiacos                                           | Extrasístoles**                                                                                                     | Poco Comunes           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales            | Nasofaringitis<br>Dolor orofaríngeo,<br>Sinusitis, Faringitis.<br>Rinitis, Tos, Disfonía                            | Muy Comunes<br>Comunes |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Dolor abdominal                                                                                                     | Comunes                |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Artralgia, Dolor de espalda<br>Fracturas***                                                                         | Comunes                |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia                                                                                                             | Comunes                |

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**\*Neumonía** (véase Advertencias y Precauciones)

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3.255 pacientes con EPOC (promedio de VEF1 post-broncodilatador al momento de selección, 45% del predicho, desviación estándar (SD) 13%) quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 46, 92, y 184 microgramos) / vilanterol 22 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 22 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron *RELVAR ELLIPTA* (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con *RELVAR ELLIPTA* 184/22 microgramos, uno durante el tratamiento con *RELVAR ELLIPTA* 92/22 microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia.

En SUMMIT, un estudio multi-céntrico, randomizado (HZC113782), 16,568 sujetos recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo por un promedio de 1.7 años. Los sujetos tenían EPOC moderada (promedio de VEF1 post-broncodilatador al momento de selección, 60% del 1 predicho, desviación estándar (SD) 6%) y antecedentes de, o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Los eventos adversos de neumonía están registrados en la siguiente tabla.

| Eventos durante el tratamiento | Número (%) de Sujetos<br>[Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años] |                   |                   |                    |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                                | FF/VI<br>100/25<br>N=4,140                                           | FF 100<br>N=4,157 | VI 25<br>N=4,140  | Placebo<br>N=4,131 |
| Neumonía                       | 237 (6)<br>[39.5]                                                    | 228 (5)<br>[42.4] | 163 (4)<br>[27.7] | 214 (5)<br>[38.4]  |
| Neumonía grave                 | 140 (3)<br>[22.4]                                                    | 146 (4)<br>[25.1] | 104 (3)<br>[16.4] | 127 (3)<br>[22.2]  |
| Muertes adjudicadas a neumonía | 13 (<1)<br>[1.8]                                                     | 10 (<1)<br>[1.5]  | 6 (<1)<br>[0.9]   | 9 (<1)<br>[1.4]    |

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con *RELVAR ELLIPTA* con una concentración de 92/22 microgramos (9,6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8,0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 184/22 microgramos (18,4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 92/22 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

## **\*\* Eventos Cardiovasculares (véase Advertencias y Precauciones)**

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), los eventos adversos cardiovasculares están registrados en la siguiente tabla.

| Eventos durante el tratamiento                | Número (%) de Sujetos<br>[Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años] |                   |                   |                    |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                                               | FF/VI<br>100/25<br>N=4,140                                           | FF 100<br>N=4,157 | VI 25<br>N=4,140  | Placebo<br>N=4,131 |
| Cardiovasculares                              | 735 (18)<br>[163]                                                    | 699 (17)<br>[157] | 707 (17)<br>[157] | 695 (17)<br>[164]  |
| Cardiovasculares graves                       | 350 (8)<br>[64.5]                                                    | 320 (8)<br>[58.1] | 337 (8)<br>[59.2] | 318 (8)<br>[63.2]  |
| Muertes adjudicadas a de causa cardiovascular | 82 (2)<br>[11.7]                                                     | 80 (2)<br>[11.6]  | 90 (2)<br>[12.9]  | 86 (2)<br>[13.0]   |

## **\*\*\*Fracturas**

En dos estudios replicados de 12 meses con un total de 3.255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de *RELVAR ELLIPTA* (2%) en

comparación con el grupo de vilanterol 22 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de **RELVAR ELLIPTA** en comparación con el grupo de vilanterol 22 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (por ejemplo, compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de **RELVAR ELLIPTA** y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), las fracturas están registradas en la siguiente tabla.

| Eventos durante el tratamiento                   | Número (%) de Sujetos<br>[Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años] |                   |                  |                    |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                                                  | FF/VI<br>100/25<br>N=4,140                                           | FF 100<br>N=4,157 | VI 25<br>N=4,140 | Placebo<br>N=4,131 |
| Todas las fracturas                              | 82 (2)<br>[13.6]                                                     | 66 (2)<br>[12.8]  | 74 (2)<br>[13.2] | 69 (2)<br>[11.5]   |
| Fracturas comunmente asociadas con el uso de ICS | 23 (<1)<br>[3.4]                                                     | 24 (<1)<br>[3.9]  | 17 (<1)<br>[2.4] | 13 (<1)<br>[2.1]   |

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

#### Datos post-marketing

Se han observado reacciones adversas:

| Clase de sistema orgánico                            | Reacción(es) adversa(s)                                                                  | Frecuencia |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                  | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria. | Raro       |
| Trastornos del metabolismo y nutrición               | Hiperglicemia                                                                            | Poco común |
| Trastornos Psiquiátricos                             | Ansiedad                                                                                 | Raro       |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Temblor                                                                                  | Raro       |
| Trastornos Cardiacos                                 | Palpitaciones,                                                                           | Raro       |
|                                                      | Taquicardia                                                                              | Raro       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  | Broncoespasmo paradójico                                                                 | Raro       |
| Trastornos de tejidos músculoesquelético y conectivo | Espasmos musculares                                                                      | Común      |

## **SOBREDOSIS SINTOMAS Y SIGNOS**

No existen datos disponibles en los estudios clínicos acerca de sobredosis con **RELVAR ELLIPTA**.

Una sobredosis de **RELVAR ELLIPTA** puede ocasionar signos y síntomas debidos a las acciones de los componentes individuales, incluyendo aquellos observados con la sobredosis de otros agonistas  $\beta_2$ , y consistentes con los efectos conocidos de la clase de corticosteroides inhalados (ver *Advertencias y Precauciones*).

## **TRATAMIENTO**

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con **RELVAR ELLIPTA**. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas de apoyo y monitoreado de forma adecuada según sea necesario.

El bloqueo  $\beta$  cardiosselectivo sólo debe considerarse en caso de efectos por una sobredosis profunda de vilanterol que sean clínicamente inquietantes o que no respondan a las medidas de apoyo. Los fármacos  $\beta$ -bloqueadores cardiosselectivos deben utilizarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

El manejo posterior debe ser según esté indicado clínicamente, o según lo recomienden los centros nacionales de toxicología, donde estén disponibles.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Código ATC: R03AK10

Clasificación farmacoterapéutica: Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excluyendo los anticolinérgicos.

## **FARMACODINAMIA**

### **Mecanismo de acción**

Fluticasona furoato y vilanterol representan dos clases de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista de los receptores  $\beta_2$  de acción larga).

### **Efectos farmacodinámicos**

#### **Fluticasona furoato:**

Fluticasona furoato es un corticosteroide trifluorinado sintético con una potente actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual fluticasona furoato afecta los síntomas de asma y EPOC. Se ha demostrado que los corticosteroides tienen un amplio rango de acciones sobre varios tipos celulares (por ejemplo: eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo: citoquinas y quimioquinas involucradas en inflamación).

#### **Vilanterol trifrenatato:**

Vilanterol trifrenatato es un agonista  $\beta_2$  adrenérgico selectivo de acción larga (LABA).

El efecto farmacológico de los fármacos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, incluido vilanterol trifrenatato, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la transformación de la adenosín trifosfato (ATP) a la adenosín monofosfato - 3',5' cíclico (AMP cíclico). El aumento en los niveles del AMP cíclico produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de

mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Se producen interacciones moleculares entre los corticosteroides y LABAs, por las que los esteroides activan el gen del receptor  $\beta_2$  aumentando el número de receptores y la sensibilidad, y los LABAs preparan al receptor glucocorticoide para la activación dependiente de esteroides y aumentan la translocación nuclear celular. Estas interacciones sinérgicas se reflejan en un aumento de la actividad anti-inflamatoria, que se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en una variedad de células inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma y EPOC. En células mononucleares en sangre periférica de sujetos con EPOC, se observa un mayor efecto anti-inflamatorio en presencia de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol comparado con furoato de fluticasona sola a concentraciones logradas con las dosis clínicas.

## FARMACOCINETICA

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de fluticasona furoato y vilanterol cuando se administraron mediante la inhalación de **RELVAR ELLIPTA**, fue en promedio de 15,2% y 27,3%, respectivamente. La biodisponibilidad oral de fluticasona furoato y vilanterol fue baja, en promedio, 1,26% y <2%, respectivamente. Debido a esta baja biodisponibilidad oral, la exposición sistémica de fluticasona furoato y vilanterol después de la administración inhalada se debe principalmente a la absorción de la porción inhalada de la dosis administrada al pulmón.

### Distribución

Después de la dosificación intravenosa, tanto fluticasona furoato como vilanterol se distribuyen ampliamente con volúmenes de distribución promedio en estado de equilibrio de 661 L y 165 L, respectivamente.

Tanto fluticasona furoato como vilanterol tienen una baja asociación con los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de fluticasona furoato y vilanterol en plasma humano fue alta, un promedio >99,6% y 93,9%, respectivamente. No hubo una disminución en el alcance de la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

Fluticasona furoato y vilanterol son sustratos de la glicoproteína P, sin embargo, se considera poco probable que la administración concomitante de fluticasona furoato / vilanterol con inhibidores de la glicoproteína P altere la exposición sistémica a fluticasona furoato o vilanterol, ya que ambos son moléculas que se absorben de forma adecuada.

### Metabolismo

En base a los datos *in vitro*, las principales vías de metabolismo tanto de fluticasona furoato como de vilanterol en humanos, están mediadas principalmente por el CYP3A4.

Fluticasona furoato se metaboliza principalmente mediante hidrólisis del grupo carbotiato S-fluorometil a metabolitos con una actividad corticosteroidea significativamente reducida.

Vilanterol se metaboliza principalmente por la O-desaquilación a una serie de metabolitos con actividad  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -agonista significativamente reducida.

Se realizó un estudio de dosis repetidas de interacción farmacológica con CYP3A4, en sujetos sanos, con la combinación de furoato de fluticasona / vilanterol (184/22) y el inhibidor potente del CYP3A4, ketoconazol (400mg). La co administración aumentó la media del  $AUC_{(0-24)}$  y la  $C_{max}$  de furoato de fluticasona en 36% y 33%, respectivamente. El aumento en la exposición a furoato de fluticasona se asoció con una reducción de 27% en la media ponderada a 0-24 h del cortisol sérico.

La co administración aumentó la media del  $AUC_{(0-t)}$  y la  $C_{max}$  de vilanterol en 65% y 22%, respectivamente. El aumento en la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos relacionados con los agonistas beta sobre el ritmo cardiaco, el potasio en sangre o el intervalo QTcF.

### **Eliminación**

Después de la administración oral, fluticasona furoato fue eliminado en humanos principalmente mediante metabolismo, y los metabolitos se excretaron casi exclusivamente en heces, con <1% de la dosis radioactiva recuperada en orina. La vida media de eliminación plasmática aparente de furoato de fluticasona después de la administración inhalada de furoato de fluticasona / vilanterol fue, en promedio, de 24 horas.

Tras la administración oral, vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en orina y heces, aproximadamente 70% y 30% de la dosis radioactiva respectivamente en un estudio en humanos radiomarcado realizado por vía oral. La semivida plasmática de eliminación aparente de vilanterol tras una administración única inhalada de fluticasona furoato/vilanterol fue, de promedio, 2,5 horas.

### **Poblaciones Especiales de Pacientes**

Se realizaron meta análisis de farmacocinética poblacional de fluticasona furoato y vilanterol en estudios de fase III en sujetos con asma o EPOC. Se evaluó el impacto de las co-variables demográficas (edad, género, peso, IMC, grupo racial y etnia) sobre la farmacocinética de fluticasona furoato y vilanterol, como parte del análisis farmacocinético poblacional.

### **Raza**

En sujetos con asma, el  $AUC_{(0-24)}$  estimado de fluticasona furoato para sujetos del Este asiático, japoneses y Sudeste asiático (12-14% de los sujetos) fue un promedio de hasta 53% mayor en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, no hubo evidencia de que una mayor exposición sistémica en esta población esté asociada con un efecto mayor en la excreción de cortisol en orina de 24 horas.

No se observó un efecto de la raza sobre los cálculos de los parámetros farmacocinéticos en sujetos con EPOC.

En promedio, se prevé que la  $C_{max}$  de vilanterol sea de 220 a 287% mayor y el  $AUC_{(0-24)}$  comparable para aquellos sujetos con antecedentes asiáticos en comparación con otros grupos raciales. Sin embargo, no hubo evidencia de que esta  $C_{max}$  de vilanterol conllevara efectos clínicamente relevantes en el ritmo cardiaco.

### **Niños**

En adolescentes (12 años o mayores), no existen recomendaciones sobre modificaciones de la dosis.

No se ha estudiado la farmacocinética de fluticasona furoato / vilanterol en pacientes menores de 12 años de edad. Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de fluticasona furoato / vilanterol en niños menores de 12 años.

### **Ancianos**

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

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

### **Insuficiencia Renal**

Un estudio de farmacología clínica realizado con fluticasona furoato / vilanterol, mostró que la insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min), no ocasionó una exposición significativamente mayor a fluticasona furoato o vilanterol, ni efectos sistémicos más marcados de los corticoesteroides o de los agonistas  $\beta_2$  en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

### **Insuficiencia Hepática**

Después de la dosificación repetida de fluticasona furoato / vilanterol durante 7 días, se observó un aumento en la exposición sistémica a fluticasona furoato (hasta de tres veces, medido mediante el AUC<sub>(0-24)</sub>) en sujetos con insuficiencia hepática, en comparación con sujetos sanos (Child-Pugh A, B o C). El aumento en la exposición sistémica a fluticasona furoato (fluticasona furoato / vilanterol 184/22 microgramos) en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), se asoció con una disminución promedio de 34% del cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. En sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) que recibieron una dosis mas baja de 100/12,5 microgramos no hubo una disminución en el cortisol sérico. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es de 100/25 microgramos (véase Dosis y Administración).

Después de la dosificación repetida de fluticasona furoato / vilanterol durante 7 días, no se observó un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol (C<sub>max</sub> y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B o C).

No se observaron efectos clínicamente relevantes de la combinación de fluticasona furoato / vilanterol sobre los efectos beta adrenérgicos sistémicos (ritmo cardíaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 22 microgramos) o con insuficiencia hepática severa (vilanterol, 11 microgramos), en comparación con sujetos sanos.

### **Género, Peso e IMC**

No se observó evidencia de que el género, el peso o el IMC afecten la farmacocinética de fluticasona furoato, en base a un análisis farmacocinético poblacional de los datos de

fase III en 1.213 sujetos con asma (712 mujeres) y 1.225 sujetos con EPOC (392 mujeres).

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

No es necesario ajustar la dosis en base al género, el peso o el índice de masa corporal (IMC).

## ESTUDIOS CLINICOS

### Estudios clínicos con *RELVAR ELLIPTA*

#### Asma

Se han evaluado la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona (FF) y vilanterol (VI) en el tratamiento del asma, en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de entre 12 a 76 semanas de duración (HZA106827, HZA106829 y HZA106837), involucrando 3.210 pacientes de 12 años de edad y mayores con asma persistente.

Todos los sujetos estaban utilizando un ICS (Corticoesteroide Inhalado) con o sin un LABA, al menos durante 12 semanas antes de la Visita 1. En HZA106837, todos los pacientes habían presentado al menos una exacerbación que requirió tratamiento con corticoesteroides orales en el año previo a la Visita 1. Los resultados de HZA106827 y HZA106829 se muestran en la siguiente tabla:

#### Resumen de los datos de los estudios HZA106829 y HZA106827

| Estudio No.                                                               | HZA106829                                     | HZA106827                                  |                                              |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                           | <i>RELVAR ELLIPTA</i> 184/22 OD* vs FF 184 OD | <i>RELVAR ELLIPTA</i> 92/22 OD vs FF 92 OD | <i>RELVAR ELLIPTA</i> 92/22 OD vs placebo OD | FF 92 OD vs placebo OD      |
| Cambio desde la basal en el VEF <sub>nadir</sub> (mL)                     |                                               |                                            |                                              |                             |
| Diferencia entre tratamientos (CI del 95%)<br>Valor p                     | 193 (108; 277)<br>p<0,001                     | 36 (-48; 120)<br>p=0,405                   | 172 (87; 258)<br>p<0,001                     | 136 mL(51; 222) p=0,002     |
| Media ponderada del VEF <sub>1</sub> serial de 0-24 horas post dosis (mL) |                                               |                                            |                                              |                             |
| Diferencia entre tratamientos (CI del 95%)<br>Valor p                     | 136 (1; 270)<br>p=0,048                       | 116 (-5; 236)<br>p=0,06                    | 302 (178; 426)<br>p<0,001                    | 186 mL(62; 310) p=0,003     |
| Cambio desde la basal en los periodos de 24 horas libres de rescate       |                                               |                                            |                                              |                             |
| Diferencia entre tratamientos (CI del 95%)<br>Valor p                     | 11,7% (4,9; 18,4)<br>p<0,001                  | 10,6% (4,3; 16,8)<br>p<0,001               | 19,3% (13,0; 25,6)<br>p<0,001                | 8,7% (2,4; 15,0)<br>p=0,007 |

\*OD = Una vez al día

HZA106837 tuvo una duración variable del tratamiento (de un mínimo de 24 semanas a un máximo de 76 semanas, y la mayoría de los pacientes fueron tratados al menos

durante 52 semanas) y comparó *RELVAR ELLIPTA* 92/22 microgramos [N=1009] con FF 92 microgramos [N=1010]. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación severa de asma (una exacerbación severa de asma se definió como un deterioro del asma que requirió el uso de corticoesteroides sistémicos u hospitalización del paciente o una visita a urgencias).

El riesgo de experimentar una exacerbación severa de asma en pacientes que recibieron *RELVAR ELLIPTA* 92/22, disminuyó 20% en comparación con FF 92 solo (cociente de riesgo 0,795,  $p=0,036$  CI del 95% (0,642; 0,985)). La tasa de exacerbaciones severas de asma por paciente por año, fue de 0,19 en el grupo de FF 92, y de 0,14 en el grupo de *RELVAR ELLIPTA* 92/22. La relación de la tasa de exacerbaciones para *RELVAR ELLIPTA* 92/22 versus FF 92, fue de 0,755 (CI del 95% 0,603; 0,945). Esto representa una disminución de 25% en la tasa de exacerbaciones severas de asma en sujetos tratados con *RELVAR ELLIPTA* 92/22 en comparación con FF 92 ( $p=0,014$ ). El efecto broncodilatador en 24 horas de *RELVAR ELLIPTA*, se mantuvo durante un periodo de tratamiento de un año, sin evidencia de pérdida de eficacia (sin taquifilaxia). *RELVAR ELLIPTA* 92/22 microgramos, demostró de forma consistente, mejorías de 83 mL a 95 mL en el VEF<sub>1</sub> nadir en las Semanas 12, 36 y 52, y en el Criterio de Valoración en comparación con FF 92 ( $p<0,001$  CI del 95% 52; 126 mL en el Criterio de Valoración). Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes en el grupo de *RELVAR ELLIPTA* 92/22, estaban bien controlados (ACQ7  $\leq 0,75$ ) al final del tratamiento, en comparación con 36% de los sujetos en el grupo de FF 92 ( $p<0,001$  CI del 95% 1,23; 1,82).

#### ***Estudios frente a las combinaciones con salmeterol/ fluticasona propionato***

En un estudio de 24 semanas de duración (HZA113091) en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente sin control se demostró mejoras en la función pulmonar respecto a los valores basales tanto con ***RELVAR ELLIPTA* 92/22** administrado una vez al día por la noche como con salmeterol/PF 50/250 microgramos administrado dos veces al día. El aumento medio ajustado entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada durante 0 a 24 horas del FEV<sub>1</sub> de 341 mL (***RELVAR ELLIPTA***) y 377 mL (salmeterol/PF) demostró una mejora global en la función pulmonar durante 24 horas para ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 37 mL entre los grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0,162$ ). En el FEV<sub>1</sub> valle los sujetos en el grupo ***RELVAR ELLIPTA*** alcanzaron un cambio medio en LS de 281 mL respecto a los valores basales y los sujetos en el grupo salmeterol/PF un cambio de 300 mL; (la diferencia media ajustada entre tratamientos de 19 mL (IC 95%:-0,073; 0,034) no fue estadísticamente significativa ( $p=0,485$ )).

Se realizó un estudio (201378) de 24 semanas aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, para demostrar la no inferioridad (usando un margen de -100 mL VEF<sub>1</sub> pre-dosis) de *RELVAR ELLIPTA* 92/22 una vez al día con respecto a Salmeterol/PF 50/250 dos veces al día en adultos y adolescentes donde el asma estaba bien controlado después de 4 semanas de tratamiento con salmeterol /PF 50/250 dos veces al día (N=1504). Los sujetos aleatorizados a recibir *RELVAR ELLIPTA* una vez al día mantuvieron una función pulmonar comparable con aquellos que recibieron aleatoriamente salmeterol/PF dos veces al día. [diferencia en VEF<sub>1</sub> pre-dosis de +19mL (95% IC: -11,49)]. El cambio respecto al valor basal en el porcentaje de periodos de 24 horas sin rescate fue comparable para *RELVAR ELLIPTA* versus salmeterol/PF [diferencia de 1,2% (95% IC -0,5, 3,0)]. Los eventos adversos detectados se encuentran

de acuerdo con el perfil de seguridad ya conocido para fluticasona y vilanterol en pacientes con asma.

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

### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

El programa de desarrollo clínico en EPOC incluyó dos estudios de 6 meses (HZA112206, HZA112207) dos estudios de un año de duración (HZA102970, HZA102871) aleatorizados y controlados, y un estudio de largo plazo (SUMMIT) en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC. Estos estudios incluían medidas de función pulmonar, disnea y exacerbaciones moderadas y graves.

### **Estudios de seis meses**

Los estudios HZA112206 y HZA112207 fueron de 24 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos que comparaban el efecto de la combinación frente a vilanterol y FF en monoterapia y frente a placebo. HZA112206 evaluó la eficacia de **RELVAR ELLIPTA 46/22** [n=206] y **RELVAR ELLIPTA 92/22** [n=206] en comparación con FF 92 microgramos [n=206], vilanterol 22 microgramos [n=205] y placebo [n = 207], todos administrados una vez al día. HZA112207 evaluó la eficacia de **RELVAR ELLIPTA 92/22** [n=204] y **RELVAR ELLIPTA 184/22** [n=205] en comparación con FF 92 microgramos [n=204], FF 184 microgramos [n=203] y vilanterol 22 microgramos [n=203] y placebo [n = 205], todos administrados una vez al día.

Los criterios de valoración co primarios en ambos estudios, fueron la media ponderada del VEF<sub>1</sub> desde cero a 4 horas post dosis, y el cambio desde la basal en el VEF<sub>1</sub> nadir pre dosis hasta el final del estudio.

En un análisis integrado de ambos estudios, **RELVAR ELLIPTA 92/22** demostró mejoras clínicamente relevantes en la función pulmonar. A las 24 semanas **RELVAR ELLIPTA 92/22** y vilanterol aumentaron la media ajustada del FEV<sub>1</sub> valle en 129 mL (IC 95%: 91; 167 mL; p<0,001) y 83 mL (IC 95%: 46; 121 mL; p<0,001) respectivamente en comparación con placebo. **RELVAR ELLIPTA 92/22** aumentó el FEV<sub>1</sub> valle en 46 mL en comparación con vilanterol (IC 95%: 8; 83 mL, p= 0,017). A las 24 semanas **RELVAR ELLIPTA 92/22** y vilanterol aumentaron la media ajustada de la media ponderada del FEV<sub>1</sub> durante 0 a 4 horas en 193 mL (IC 95%: 156; 230 mL; p<0,001) y 145 mL (IC 95%: 108; 181 mL, p<0,001) respectivamente en comparación con placebo. La diferencia en la media ponderada del VEF<sub>1</sub> en 0-4 horas entre los grupos de furoato de fluticasona / vilanterol 92/22 y vilanterol, fue de 48 mL (95% CI 12; 84 mL, p= 0,009).

### **Estudios de 12 meses**

Los estudios HZA102970 y HZA102871 fueron estudios aleatorizados, de 52 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, comparando la eficacia y seguridad de **RELVAR ELLIPTA 184/22** microgramos, **RELVAR ELLIPTA 92/22** microgramos, furoato de fluticasona / vilanterol 46/22 microgramos y vilanterol 22 microgramos, todos administrados una vez al día. El criterio de valoración primario fue la disminución en la tasa anual de exacerbaciones moderadas y severas en sujetos con EPOC.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el tratamiento con **RELVAR ELLIPTA 92/22** microgramos una vez al día, resultó en una disminución de 27% en la tasa anual

de exacerbaciones moderadas a severas de EPOC en comparación con vilanterol (CI del 95%:16; 37% ( $p \leq 0,001$ )). También se observaron reducciones en el riesgo del tiempo a la primera exacerbación moderada o grave y la tasa de exacerbaciones que requieren uso de corticoesteroides con furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos una vez al día comparado con vilanterol.

En un análisis agrupado de HZC102970 y HZC102871 en la Semana 52, el grupo de **RELVAR ELLIPTA 92/22** microgramos, mostró una mejoría mayor del VEF<sub>1</sub> mínimo en comparación con el grupo de vilanterol 22 microgramos (diferencia de 42 mL en el cambio medio ajustado desde la basal; CI del 95%: 19; 64 mL,  $p < 0,001$ ).

### Estudio de largo plazo

SUMMIT fue un estudio multi-céntrico, randomizado, doble-ciego que evaluó el efecto en la sobrevida de **RELVAR ELLIPTA 100/25** microgramos comparado con placebo en 16,568 sujetos. Los sujetos fueron tratados hasta 4 años (promedio 1.7 años) tanto con **RELVAR ELLIPTA 100/25** microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo. Todos los sujetos tenían EPOC con limitación moderada de flujo de aire ( $\geq 50\%$  y  $\leq 70\%$  del VEF<sub>1</sub> predicho) y antecedentes de, o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La sobrevida con **RELVAR ELLIPTA** no mejoró significativamente comparado con placebo (HR 0.878; 95% IC: 0.739, 1.042;  $p=0.137$ ), FF (HR 0.964; 95% IC: 0.808, 1.149;  $p=0.681$ ) o VI (HR 0.912; 95% IC: 0.767, 1.085;  $p=0.299$ ). La mortalidad por cualquier causa fue: furoato de fluticasona/vilanterol, 6.0%; placebo, 6.7%; furoato de fluticasona, 6.1%; vilanterol, 6.4%).

**RELVAR ELLIPTA** redujo el índice de declive de la función pulmonar medida mediante el VEF<sub>1</sub>, en 8 mL/año comparado con placebo (95% IC: 1, 15;  $p=0.019$ ). No hubo impacto (0 mL/año; 95% IC: -6, 7;  $p=0.913$ ) en el índice del declive por **RELVAR ELLIPTA** comparado con furoato de fluticasona; hubo una diferencia de 10 mL/año por **RELVAR ELLIPTA** comparado con vilanterol (95% IC: 3, 16;  $p=0.004$ ). El índice de declive promedio en el VEF<sub>1</sub> fue: **RELVAR ELLIPTA**, 38 mL/año; placebo, 46 mL/año; furoato de fluticasona, 38 mL/año; vilanterol, 47 mL/año.

El riesgo de un evento cardiovascular compuesto (muerte de causa cardiovascular, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable, o crisis isquémica transitoria, durante el tratamiento) con **RELVAR ELLIPTA** no fue significativamente mas bajo que con placebo (HR 0.926; 95% IC: 0.750, 1.143;  $p=0.475$ ), FF (HR 1.033; 95% IC: 0.834, 1.281;  $p=0.763$ ) o VI (HR 0.938; 95% IC: 0.761, 1.155;  $p=0.545$ ). La incidencia de eventos cardiovasculares compuestos fue: **RELVAR ELLIPTA**, 4.2%; placebo, 4.2%; furoato de fluticasona, 3.9%; vilanterol 4.4%.

**RELVAR ELLIPTA** demostró un mayor cambio promedio a partir de la basal en el VEF<sub>1</sub> post-broncodilatador al Día 360 comparado con placebo (89 mL; 95% IC: 76, 102;  $p < 0.001$ ), FF (40 mL; 95% IC: 27, 53;  $p < 0.001$ ), y VI (26 mL; 95% IC: 13, 39;  $p < 0.001$ ). El cambio promedio ajustado a partir de la basal fue: **RELVAR ELLIPTA** 50 mL, placebo, -39 mL; furoato de fluticasona, 9 mL; vilanterol, 24 mL.

**RELVAR ELLIPTA** redujo el índice anual de exacerbaciones moderadas o graves en 29% (95% IC: 22, 35;  $p < 0.001$ ) comparado con placebo, en 19% comparado con FF (95% IC: 12, 26;  $p < 0.001$ ) y en 21% comparado con VI (95% IC: 14, 28;  $p < 0.001$ ). El

índice anual de exacerbaciones moderadas o graves fue 0.25 para **RELVAR ELLIPTA**, 0.35 para placebo, 0.31 para furoato de fluticasona, y 0.31 para vilanterol.

**RELVAR ELLIPTA** redujo el índice anual de exacerbaciones graves (P.Ej. requiriendo hospitalización) en 27% (95% IC: 13, 39;  $p<0.001$ ) comparado con placebo, en 11% comparado con FF (95% IC: -6, 25;  $p=0.204$ ) y en 9% comparado con VI (95% IC: -8, 24;  $p=0.282$ ). El índice anual de exacerbaciones requiriendo hospitalización fue 0.05 para **RELVAR ELLIPTA**, 0.07 para placebo, 0.06 para furoato de fluticasona, y 0.06 para vilanterol.

#### ***Estudios frente a las combinaciones con salmeterol/propionato de fluticasona***

En un estudio de 12 semanas de duración (HZC113107) en pacientes con EPOC ambos tratamientos, **RELVAR ELLIPTA 92/22** administrado una vez al día por la mañana y salmeterol/PF 50/500 microgramos administrado dos veces al día, demostraron mejoras respecto a los valores basales en la función pulmonar. El aumento de la media ajustada entre tratamientos respecto a los valores basales en la media ponderada del FEV<sub>1</sub> durante 0 a 24 horas de 130 ml (**RELVAR ELLIPTA**) y 108 ml (salmeterol/PF) demostraron una mejora global en la función pulmonar durante las 24 horas en ambos tratamientos. La diferencia media ajustada entre tratamientos de 22 ml (IC 95%: -18; 63 ml) entre los grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0,282$ ). El cambio medio ajustado respecto a los valores basales del FEV<sub>1</sub> valle en el Día 85 fue 111 ml en el grupo **RELVAR ELLIPTA** y 88 ml en el grupo salmeterol/PF; la diferencia de 23 ml (IC 95%: -20; 66) entre los grupos de tratamiento no fue clínicamente relevante o estadísticamente significativa ( $p=0,294$ ). No se han realizado estudios comparativos frente a salmeterol/PF o frente a otros broncodilatadores establecidos que permitan comparar de forma adecuada los efectos sobre las exacerbaciones en EPOC.

#### **Datos de seguridad pre clínicos**

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con fluticasona furoato o vilanterol en estudios no clínicos, fueron aquellos típicamente asociados con los glucocorticoides o los agonistas  $\beta_2$ . La administración de fluticasona furoato combinado con vilanterol, no resultó en ninguna toxicidad nueva significativa.

#### **Carcinogénesis / mutagénesis**

Fluticasona furoato no fue genotóxico en una batería estándar de estudios, y no fue carcinogénico en estudios de inhalación durante toda la vida en ratas o ratones con exposiciones similares a las observadas con la dosis máxima recomendada en humanos, en base al AUC.

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

De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas  $\beta_2$ , en los estudios de inhalación a tiempo real trifenatato de vilanterol produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 2 o 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, en base al AUC.

### **Toxicología Reproductiva**

Los efectos observados tras la administración inhalada de fluticasona furoato en combinación con vilanterol en ratas fueron similares a los que se observaron con fluticasona furoato en monoterapia.

El fluticasona furoato no resultó teratogénico en ratas ni conejos, pero produjo retraso en el desarrollo en ratas y produjo abortos en conejos a dosis tóxicas para la madre. No se observaron efectos sobre el desarrollo en ratas expuestas a dosis aproximadamente 3 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el AUC.

El trifenatato de vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el trifenatato de vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban en otros  $\beta_2$ -agonistas (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y malrotación/flexión de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea no hubo efectos a exposiciones 84 veces superiores a la dosis máxima recomendada, basada en el AUC.

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

## **CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **Lista de Excipientes**

Lactosa monohidrato (la cual contiene proteína de la leche)  
(12,5 mg de lactosa monohidrato por blister)  
Estearato de magnesio

### **Incompatibilidades**

Ninguna

### **Fecha de vencimiento**

La fecha de caducidad se muestra en el envase.

### **Fecha de vencimiento en uso**

La vida de anaquel durante el uso depende de las condiciones de almacenamiento registradas a nivel local (vea el envase para más información).

Después de retirar de la bandeja, el producto puede almacenarse por un periodo máximo de: 6 semanas: a menos de 25°C, Almacene en un lugar seco, lejos de fuentes de calor o luz solar.

Anote en el espacio provisto en la etiqueta la fecha en que debe desechar el inhalador. La fecha se debe agregar tan pronto como el inhalador se ha extraído de la bandeja.

### Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento dependen de los requisitos de registro local. Almacene a menos de 25°C.

Si se almacena en el refrigerador, permita que el inhalador recupere la temperatura ambiente por un mínimo de una hora antes de usarse.

### Naturaleza y Contenidos del Envase

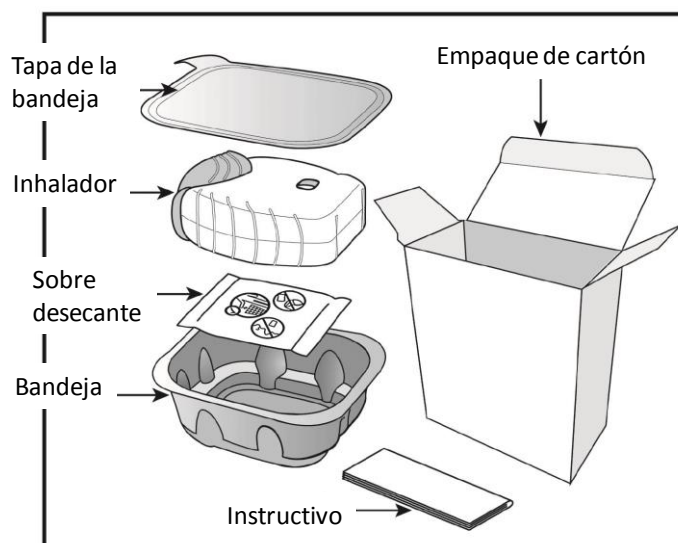
El inhalador de plástico **ELLIPTA** consiste de un cuerpo color gris claro, con boquilla y cubierta de color azul, y un contador de dosis, empacados en una bandeja laminada que contiene un sobre con desecante. La bandeja se sella con una cubierta laminada desprendible.

El inhalador contiene dos tiras de 14 ó 30 alvéolos distribuidos de forma regular, y cada uno contiene un polvo blanco.

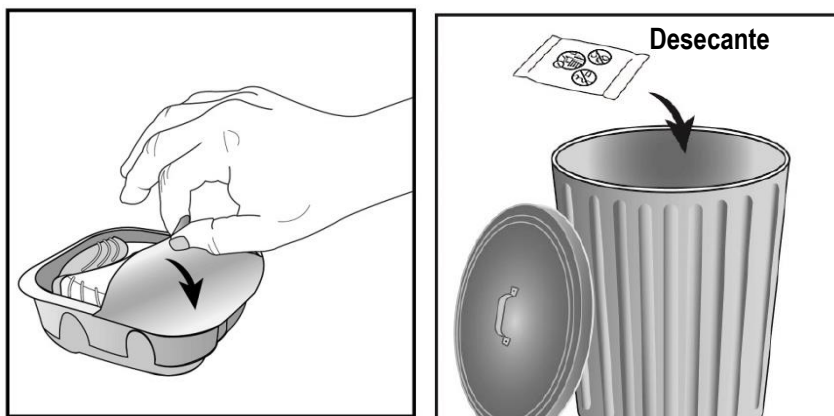
### Instrucciones para Uso/Manejo

Cuando utilice por primera vez el inhalador **ELLIPTA**, no necesita verificar que esté funcionando de forma adecuada. Está listo para ser usado, y no necesita prepararlo para el uso de ninguna forma especial. Solo siga paso por paso estas instrucciones.

Su empaque de cartón del inhalador Ellipta contiene



El inhalador está empacado en una bandeja. No abra la bandeja hasta que esté listo para inhalar una dosis de su medicina. Cuando esté listo para usar su inhalador, despegue la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sobre con desecante para reducir la humedad. Deseche la bolsa — no lo abra, ingiera o lo inhale.



Cuando saque el inhalador de su caja, estará en posición cerrada. No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis. Anote “Desechar” y la fecha en el espacio proveído en la etiqueta.

La fecha para “Desechar” es 6 semanas a partir de la fecha en que abrió la bandeja. Después de esta fecha, no debe usar más el inhalador.

Las instrucciones paso a paso mostradas más adelante para el inhalador **ELLIPTA** de 30 dosis (suministro para 30 días) también se aplican para el inhalador **ELLIPTA** de 14 dosis (suministro para 14 días).

a) Lea esto antes de empezar

Si usted abre y cierra la cubierta del inhalador **ELLIPTA** sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.

La dosis se mantendrá de forma segura dentro del inhalador, pero ya no estará disponible.

No es posible tomar de forma accidental medicamento extra ni una dosis doble en una sola inhalación.

### Contador de dosis

Esto muestra cuantas dosis de medicamento quedan en el inhalador.

**Antes de utilizar el inhalador, muestra exactamente 30 dosis.**

Va descontando 1 cada vez que abre la cubierta.

**Cuando quedan menos de 10 dosis**, la mitad del contador muestra un color rojo para recordarle.

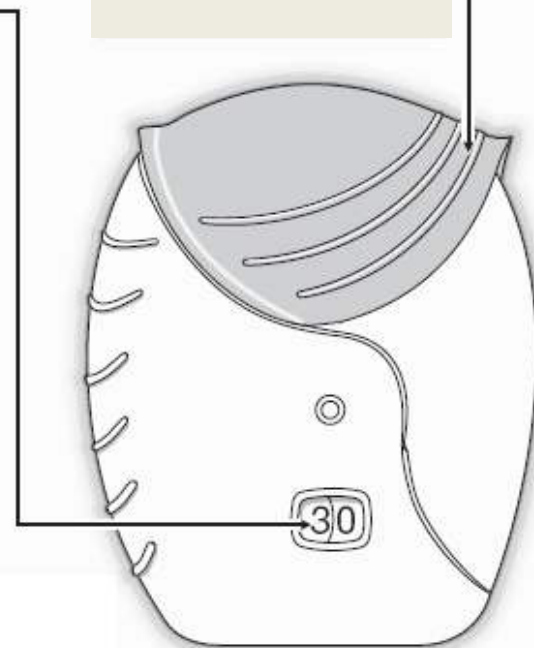
**Después de que haya inhalado la última dosis, el contador muestra 0.**

Ahora el inhalador está vacío.

Si usted abre la cubierta después de esto, el contador de dosis cambiará a completamente rojo.

### Cubierta

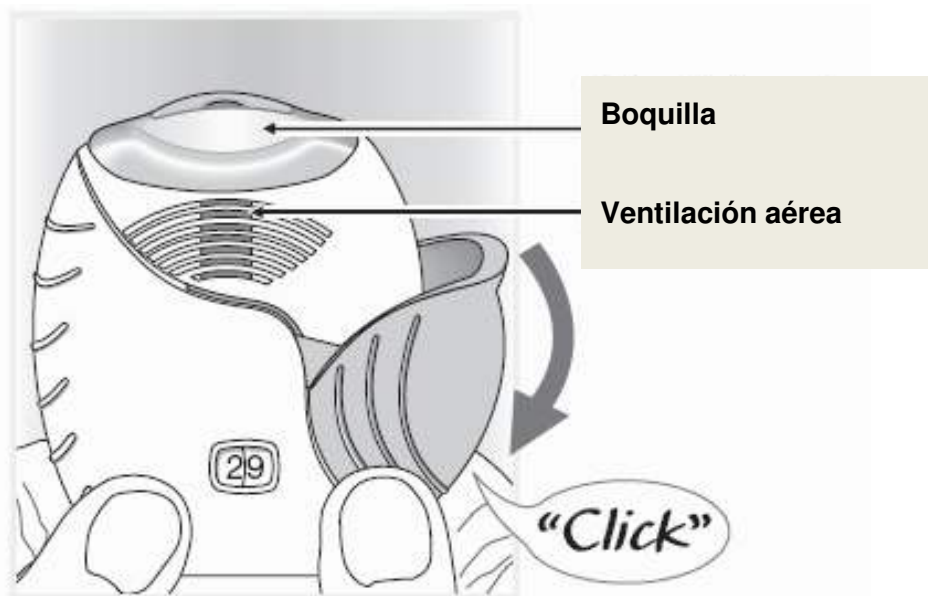
Cada vez que la abre, se prepara una dosis de medicamento



#### b) Prepare una dosis

Espere para abrir la cubierta hasta el momento en que esté listo para tomar su dosis. No agite el inhalador.

- Deslice la cubierta hasta que escuche un 'click'.



Su medicamento está listo para ser inhalado.  
El contador de dosis descuenta 1 para confirmar.

- Si el contador de dosis no descontó un número cuando escuche el 'click', el inhalador no entregará el medicamento. Llévelo al farmacéutico para que sea revisado.
- En ningún momento agite el inhalador

c) Inhale su medicamento

- Al tiempo que sostiene el inhalador lejos de su boca, exhale hasta donde se sienta cómodo.  
No exhale en la boca del inhalador.
- Coloque la boquilla entre sus labios, y ciérrelos firmemente alrededor de la misma.

No bloquee la ventilación aérea con sus dedos.



- Inhale de forma profunda, continua y larga. Mantenga el inhalado el tiempo que le sea posible (al menos de 3 - 4 segundos).

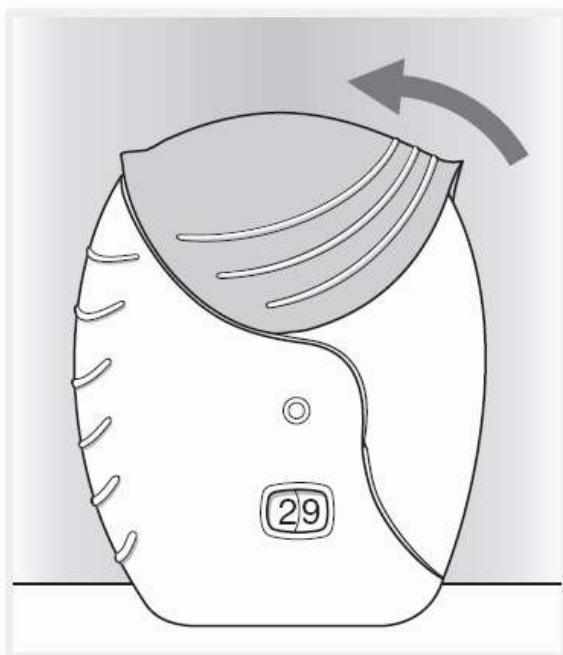
- Retire el inhalador de su boca.
- Exhale lenta y suavemente.

Es posible que no sea capaz de percibir el sabor o sentir el medicamento, aunque esté utilizando el inhalador de forma correcta.

Si desea limpiar la boquilla, use una tela seca, antes de cerrar la cubierta.

d) Cierre el inhalador y enjuague su boca si es posible

- Deslice la cubierta hasta el tope, para cubrir la boquilla.



- Enjuague su boca con agua después de haber usado el inhalador. Esto hará menos probable que desarrolle molestias en la boca o garganta como efecto adverso.

*No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.*

**Número de versión:** GDS10/IP11

**Las marcas comerciales pertenecen o están licenciadas al grupo de compañías de GSK.**

*RELVAR ELLIPTA* fueron desarrollados en colaboración con. Innoviva Inc.

© 2018 grupo de compañías de GSK



(LOGO Innoviva Inc)