

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL
~~**TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**~~
Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esto corresponde a la dosis pre-administrada de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Cada dosis administrada (la dosis que se libera de la boquilla del inhalador) contiene 92 microgramos de furoato de fluticasona, 55 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (~~la dosis que sale de la boquilla~~) de ~~184 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 corresponde a una dosis pre-dispensada de 200 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). De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, pre-administrado.

DETALLES CLÍNICOS**INDICACIONES****Asma**

Trelegy Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado de dosis media o alta y un agonista beta 2 de acción prolongada.

EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta 2 de acción prolongada o una combinación de un agonista beta 2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (por los efectos sobre el control de los síntomas y prevención de exacerbaciones)

Limitación de uso: este medicamento no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo o para el tratamiento del asma.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**Posología****Asma****Adultos**

Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Trelegy Ellipta que contiene la dosis de furoato de fluticasona (FF) adecuada para la gravedad de su enfermedad, ya sea una inhalación de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos o una inhalación de Trelegy Ellipta 184/55/22 microgramos una vez al día, a la misma hora cada día.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

19 MAY 2021

Firma Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Se debe considerar una dosis inicial de una inhalación de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos una vez al día, a la misma hora cada día, para adultos que requieran una dosis baja o media de corticosteroide inhalado en combinación con un antagonista muscarínico de acción prolongada y un agonista beta 2 de acción prolongada. Si los pacientes no se controlan adecuadamente con Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos, la dosis puede aumentarse a 184/55/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma.

Se debe considerar Trelegy Ellipta 184/55/22 microgramos para adultos que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un antagonista muscarínico de acción prolongada y un agonista beta 2 de acción prolongada.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un profesional de la salud para que la concentración de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol que estén recibiendo siga siendo óptima y solo se modifique por consejo médico. La dosis debe ajustarse a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Los pacientes generalmente experimentan una mejoría en la función pulmonar dentro de los 15 minutos posteriores a la inhalación de furoato de fluticasona / vilanterol y se anticipa un efecto similar con Trelegy Ellipta. Sin embargo, se debe informar al paciente que el uso diario regular es necesario para mantener el control de los síntomas del asma y que el uso debe continuarse incluso cuando esté asintomático.

Si los síntomas surgen en el período entre dosis, se debe utilizar un agonista beta 2 de acción corta inhalado para un alivio inmediato.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Trelegy Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años en la indicación del asma.

EPOC**Adultos**

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Ellipta de 92/55/22 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

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

Poblaciones especiales**Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años (véase *Farmacocinética – Poblaciones de pacientes especiales*).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal (véase *Farmacocinética – Poblaciones de pacientes especiales*).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Trelegy Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (véase *Advertencias y precauciones, farmacocinética — Poblaciones de pacientes especiales*).

Población pediátrica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**

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

Forma de administración

Trelegy Ellipta se administra solo por vía inhalatoria.

Instrucciones de uso:

Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento), también son aplicables al inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento).

a) Preparar una dosis

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

Deslizar la tapa hacia abajo completamente hasta oír un "clic". Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

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

b) Cómo inhalar el medicamento

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

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

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

- Retirar el inhalador de la boca.

- Espirar suave y lentamente.

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

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

c) Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca

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

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

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

Para más información sobre cómo manipular el dispositivo, ver sección "instrucciones de uso/manejo".

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Detalles farmacéuticos"

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**No usar para tratamiento agudo**

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

Empeoramiento de la enfermedad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

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

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Trelegy Ellipta en asma o EPOC sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

Pueden producirse reacciones adversas y exacerbaciones relacionadas con el asma durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que busquen consejo médico si los síntomas del asma permanecen incontrolados o empeoran después del inicio de Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

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

Efectos cardiovasculares

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave que estén utilizando Trelegy Ellipta, solo se debe utilizar la dosis de 92/55/22 microgramos y se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (véase *Dosificación y administración – Posología y Farmacocinética – Población de pacientes especiales*).

Efectos de los corticosteroides sistémicos

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

Alteraciones visuales

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

Enfermedades concomitantes

Se debe utilizar Trelegy Ellipta con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta2-adrenérgicos.

Trelegy Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Actividad anticolinérgica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

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

Neumonía en pacientes con EPOC

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

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

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

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

Neumonía en pacientes con asma

No se puede excluir una mayor incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de corticosteroides inhalados. Esto se basa en la experiencia clínica con furoato de fluticasona / vilanterol, donde hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de neumonía con furoato de fluticasona / vilanterol 184/22 microgramos en comparación con furoato de fluticasona / vilanterol 92/22 microgramos y placebo.

Hipokaliemia

Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir hipokaliemia significativa en algunos pacientes, lo que puede potencialmente producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico es por lo general transitoria, sin que se requiera suplementarlo.

A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con Trelegy Ellipta efectos clínicamente relevantes de hipokaliemia. Se debe tener precaución cuando se administra Trelegy Ellipta con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipokaliemia.

Hiper glucemia

Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir hiper glucemia transitoria en algunos pacientes. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol efectos clínicamente relevantes en la glucosa plasmática. Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol, lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Una vez iniciado el tratamiento con Trelegy Ellipta, se debe monitorizar más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueantes beta₂-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos como el vilanterol. Si se requiere la administración de betabloqueantes, se deben considerar los betabloqueantes cardioselectivos, aunque se debe tener precaución durante el uso concomitante de ambos, betabloqueantes no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

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

Se recomienda tener precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, medicamentos que contienen cobicistat), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, lo que puede ocasionar un aumento potencial de las reacciones adversas. Se debe evitar la administración conjunta, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg, inhibidor potente del CYP3A4). La administración concomitante aumentó la media del AUC (0-24) y C_{max} de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del AUC(0-t) y C_{max} de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas beta₂ sobre el ritmo cardíaco o los niveles de potasio en sangre.

Interacción con inhibidores del CYP2D6/polimorfismo del CYP2D6

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

Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

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

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta₂-adrenérgicos de larga acción

No se ha estudiado la administración concomitante de Trelegy con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar los efectos adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Hipocaliemia

El tratamiento concomitante de la hipocaliemia con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocaliémico provocado por los agonistas β_2 -adrenérgicos, por lo tanto, se deben usar con precaución.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

Hay datos limitados relativos al uso de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (véase *Datos de seguridad preclínicos*).

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

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas β_2 adrenérgicos fueron detectados en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trelegy Ellipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad femenina o masculina (véase *Datos de seguridad preclínicos*).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

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

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad**

En un estudio de asma (205715), las reacciones adversas más comunes fueron nasofaringitis (13%), cefalea (7%) e infección del tracto respiratorio superior (4,5%). En un estudio de EPOC (CTT116853), las reacciones adversas más comunes fueron nasofaringitis (7%), cefalea (5%) e infección del tracto respiratorio superior (2%).

El perfil de seguridad de Trelegy Ellipta está basado en datos de un ensayo clínico fase III de asma y en tres estudios clínicos en fase III de EPOC.

En el programa de desarrollo clínico del asma, se evaluó a un total de 1.623 sujetos adultos para detectar reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 5.589 sujetos adultos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Donde las frecuencias de los efectos adversos difirieron entre los estudios y las poblaciones, la frecuencia más alta está reportada.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las reacciones adversas se enlistan a continuación por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Muy común: $\geq 1/10$
 Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
 Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy rara $< 1/10000$
 No conocida (no es posible estimar con los datos disponibles)

Tabla 1 Reacciones adversas observadas durante el estudio clínico Fase III (CTT116853)

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias-del tracto respiratorio superior	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
	Infección tracto urinario	
	Infección virica del tracto respiratorio	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción	Raras
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos oculares	Visión borrosa (Ver precaución y Advertencias)	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	
	Disfonia	
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	
	Fracturas	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía (véase *Advertencias y precauciones*)

EPOC

En un total de 1810 pacientes con EPOC avanzada (media de la selección de VEF1 posterior a broncodilatador de 45% de lo predicho, DS 13%), 65% de los cuales tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso al estudio (**CTT116853**), hubo una mayor incidencia de eventos de neumonía notificada hasta 24 semanas en pacientes que recibieron Trelegy Ellipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). La neumonía que requirió hospitalización se presentó en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Ellipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Ellipta. En el subconjunto de 430 sujetos tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados tanto en el grupo de Trelegy Ellipta como de budesonida/formoterol igualó 2%. La incidencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

de eventos de neumonía con Trelegy Ellipta es comparable con aquella observada en el grupo de 92/22 de FF/VI de los estudios clínicos de FF/VI en EPOC.

En un estudio de 52 semanas, con un total de 10.355 pacientes con EPOC y una historia de exacerbaciones moderadas a severa dentro de los 12 meses anteriores al estudio (con una media de la evaluación VEF₁ post-broncodilatación de 46% de lo predicho, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue 8% para Trelegy Ellipta (n = 4.151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4.134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2.070). Ocurrieron 12 casos de neumonía fatal de 4.151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes por año) recibiendo Trelegy Ellipta, 5 de 4.134 pacientes (1,7 por 1.000 pacientes por año) recibiendo furoato de fluticasona/vilanterol, y 5 de 2.070 pacientes (2,9 por 1.000 pacientes por año) recibiendo umeclidinio/vilanterol).

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos y <1% (4 de 408 pacientes) para Trelegy Ellipta 184/55/22 microgramos. La incidencia de neumonía fue del 2% en los grupos de furoato de fluticasona / vilanterol 92/22 microgramos (7 de 407 pacientes) y furoato de fluticasona / vilanterol 184/22 microgramos (7 de 406 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requirieron hospitalización fue similar en los grupos de Trelegy Ellipta y FF/VI (<1% para todos los grupos). No hubo eventos de neumonía fatal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS

Es probable que la sobredosis produzca signos, síntomas o efectos adversos asociados con la acción farmacológica de los componentes por separado (por ejemplo, síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión adrenal, disminución de la densidad mineral ósea, boca seca, alteraciones en la acomodación visual, taquicardia, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglicemia e hipokaliemia).

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

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

Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para enfermedades respiratorias obstructivas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos **incluyendo** ~~incluidos~~ combinaciones triples con corticoides.

Código ATC: R03AL08.

Mecanismo de acción

Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol es una combinación de un corticosteroide inhalado sintético, un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada y un agonista beta₂-adrenérgico de acción prolongada (ICS/LAMA/LABA). Tras la inhalación oral, umeclidinio y vilanterol actúan localmente en las vías respiratorias para producir broncodilatación por diferentes mecanismos de acción y furoato de fluticasona reduce la inflamación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**Furoato de fluticasona**

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

Umeclidinio

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

Vilanterol

Vilanterol es un agonista selectivo beta₂-adrenérgico de acción prolongada (LABA). El efecto farmacológico de los fármacos 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.

Efectos farmacodinámicos**Electrofisiología cardíaca**

No se ha evaluado el efecto de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT en un estudio exhaustivo QT (TQT). Los estudios TQT para FF/VI y umeclidinio/vilanterol (UMEC/VI) no mostraron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QT a las dosis clínicas de FF, UMEC y VI.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QTc tras la revisión centralizada de los electrocardiogramas de 1.504 sujetos con asma expuestos a furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol durante un periodo de hasta 24 semanas o en el subgrupo de 360 sujetos expuestos durante un periodo de hasta 52 semanas.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en el intervalo QTc tras la revisión centralizada de los electrocardiogramas de 911 sujetos con EPOC expuestos a furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol durante un periodo de hasta 24 semanas o en el subgrupo de 210 sujetos expuestos durante un periodo de hasta 52 semanas.

Eficacia clínica y seguridad**Asma**

Se evaluó la seguridad y eficacia de Trelegy Ellipta (FF / UMEC / VI) en 2.436 sujetos en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con activo y doble ciego de 24 a 52 semanas de duración en sujetos adultos con asma inadecuadamente controlada en terapia combinada actual (ICS más un LABA) (estudio 205715, CAPTAIN). El ensayo evaluó la eficacia de Trelegy Ellipta en comparación con furoato de fluticasona / vilanterol (FF / VI).

Este estudio clínico tuvo un periodo de preparación / estabilización de 5 semanas. Los sujetos enrolados si no estaban controlados adecuadamente [Cuestionario de control del asma (ACQ-6) $\geq 1,5$] en su tratamiento actual para el asma de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más LABA. En el periodo de selección, la media del porcentaje del VEF₁ predicho de pre-broncodilatador fue del 58,5% (SD: 12,8%); el porcentaje medio de reversibilidad fue del 29,9% (DS: 18,1%), con una reversibilidad absoluta media de 0,484 L (DS: 0,274 L), y la puntuación media del ACQ-6 fue de 2,5 (DS: 0,6). Durante el periodo de preinclusión / estabilización de 5 semanas, los sujetos tuvieron mejoras

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

sustanciales tanto en la función pulmonar (mejora mínima del VEF₁ de 0,287 L) como en el control del asma (ACQ medio- a puntuación media de ACQ-6 disminuyó en 0,6). A pesar de estas mejoras, la mayoría de los sujetos (93%) no estaban bien controlados (puntuación media ACQ-6 de 1,9), lo que demuestra la necesidad de tratamiento adicional. En la aleatorización, la media del porcentaje del VEF₁ predicho pre-broncodilatador fue del 68,2% (DE: 14,8%).

Los sujetos elegibles fueron aleatorizados para recibir inhalaciones una vez al día de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos, Trelegy Ellipta 184/55/22 microgramos, FF / VI 92/22 microgramos o FF / VI 184/22 microgramos. El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor inicial en el volumen espiratorio forzado mínimo en 1 segundo (VEF₁) en la semana 24. En la evaluación de la eficacia, los análisis de los criterios de valoración de función no pulmonar incluyeron comparaciones agrupadas preespecificadas de Trelegy Ellipta (92/55/22 y 184/55/22 microgramos) con FF / VI (92/22 y 184/22 microgramos).

El cambio desde el valor inicial en el VEF₁ pre-dosis en la semana 24 (criterio de valoración primario de eficacia) mostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la función pulmonar tanto para Trelegy Ellipta 92/55/22 microgramos y Trelegy Ellipta 184/55/22 microgramos en comparación con FF / VI 92/22 microgramos y FF / VI 184/22 microgramos, respectivamente (ver Tabla 1).

Tabla 1. Variable de función pulmonar (Study 205715)

	FF/VI 92/22 (N=407)	Trelegy Ellipta ^a 92/55/22 (N=406)	FF/VI 184/22 (N=406)	Trelegy Ellipta ^a 184/55/22 (N=408)
VEF₁ mínimo^b (L) en la semana 24				
Cambio medio LS desde el inicio (SE)	0,024 (0,0157)	0,134 (0,0155)	0,076 (0,0156)	0,168 (0,0155)
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs FF / VI 92/22 Diferencia de tratamiento IC del 95% valor p	Referencia	0,110 0,066, 0,153 p<0,001	---	---
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs FF / VI 184/22 Diferencia de tratamiento IC del 95% valor p	---	---	Referencia	0,092 0,049, 0,135 p<0,001
VEF₁ a las 3 horas después de la dosis^c (L) en la semana 24				
Cambio medio LS desde el inicio (SE)	0,132 (0,0160)	0,243 (0,0158)	0,168 (0,0159)	0,286 (0,0158)
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs FF / VI 92/22 Diferencia de tratamiento IC del 95%	Referencia	0,111 0,067, 0,155	---	---
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs FF / VI 184/22 Diferencia de tratamiento IC del 95%	---	---	Referencia	0,118 0,074, 0,162

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

IC = intervalo de confianza; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; L = litros; LS = mínimos cuadrados; N = número de intentos para tratar la población;

SE = error estándar

^a En el ensayo se estudiaron cuatro dosis de Trelegy Ellipta (92/55/22, 184/55/22, 92 / 27,5 / 22 y 184 / 27,5 / 22 mcg).

Se muestran los resultados de las dosis recomendadas para el tratamiento del asma.

^b También se observaron diferencias de tratamiento nominalmente estadísticamente significativas para Trelegy Ellipta frente a FF / VI (dosis equivalentes de FF) en otros momentos de evaluación (semanas 4 y 12).

^c La variable no estaba en la jerarquía de prueba predefinida, por lo tanto, no se ajustó para la multiplicidad.

Las exacerbaciones de asma moderadas / severas^f (criterio de valoración secundario clave) y las exacerbaciones severas se evaluaron durante el período de tratamiento de 52 semanas, y el control del asma y los síntomas del paciente se evaluaron mediante el ACQ y la Evaluación de síntomas respiratorios en el asma (E-RS: Asma) presentados como comparaciones de tratamientos agrupados (ver Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de criterios de valoración secundarios / de otro tipo (estudio 205715): datos agrupados.

	FF/VI 92/22 y 184/22 (N=813)	Trelegy Ellipta 92/55/22 y 184/55/22 (N=814)
Exacerbaciones^c moderadas^a / severas^b hasta 52 semanas		
Tasa media anualizada	0,70	0,61
Trelegy Ellipta vs. FF/VI Reducción de la tasa (%)	Referencia	13%
IC del 95%		-5,2, 28,1
Exacerbaciones^{bd} severas hasta 52 semanas		
Tasa media anualizada	0,31	0,31
Trelegy Ellipta vs. FF/VI Reducción de la tasa (%)	Referencia	2,6%
IC del 95%		-26,2, 24,9
ACQ-7^d en la semana 24		
Tasa de respondedores ^e (%)	55%	63%
Razón de probabilidad		1,43
IC del 95%		1,16, 1,76
ACQ-5^d en la semana 24		
Tasa de respondedores ^f (%)	60%	64%
Razón de probabilidad		1,23
IC del 95%		1,00, 1,52
E-RS: Asma^d durante las semanas 21-24		
Tasa de respondedores ^g (%)	41%	45%
Razón de probabilidad		1,18
IC del 95%		0,96, 1,45

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

IC = intervalo de confianza; N = número de intentos para tratar la población.

^aDefinido como un deterioro del asma que justificó un cambio temporal en el tratamiento (por ejemplo, aumento de CSI) pero que no calificó como una exacerbación grave.

^bDefinido como un deterioro del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos (o al menos el doble de la dosis de mantenimiento) durante al menos 3 días, o una hospitalización o visita al servicio de urgencias debido a asma que requirió corticosteroides sistémicos.

^cVariable incluida en una jerarquía predefinida.

^dVariable no ajustado por multiplicidad.

^eDefinido como una puntuación ACQ-7 $\geq 0,5$ por debajo del valor inicial.

^fDefinido como una puntuación ACQ-5 $\geq 0,5$ por debajo del valor inicial.

^gDefinido como E-RS: puntuación de asma ≥ 2 por debajo del valor inicial.

También se proporcionan análisis descriptivos de comparaciones de tratamientos no agrupados para la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas / severas, exacerbaciones severas, control del asma y síntomas del paciente (ver Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de criterios de valoración secundarios / otros (estudio 205715): datos no agrupados

	FF/VI 92/22 (N=407)	Trelegy Ellipta 92/55/22 (N=406)	FF/VI 184/22 (N=406)	Trelegy Ellipta 184/55/22 (N=408)
Exacerbaciones^c moderadas^a / severas^b hasta 52 semanas				
Tasa media anualizada	0,87	0,68	0,57	0,55
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs. FF/VI 92/22				
Reducción de la tasa (%)	Referencia	21,8%	---	---
IC del 95%		-1,1, 39,5		
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs. FF/VI 184/22				
Reducción de la tasa (%)	---	---	Referencia	3,2%
IC del 95%				-28,2, 27,0
Exacerbaciones^{bc} severas hasta 52 semanas				
Tasa media anualizada	0,38	0,4 1	0,26	0,23
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs. FF/VI 92/22				
Reducción de la tasa (%)	Referencia	-7,2% ^d	---	---
IC del 95%		-50,4, 23,6		
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs. FF/VI 184/22				
Reducción de la tasa (%)	---	---	Referencia	11,6%
IC del 95%				-31,1, 40,4
ACQ-7^c en la semana 24				
Tasa de respondedores ^e (%)	52%	62%	58%	64%
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs. FF/VI 92/22				
Razón de probabilidad	Referencia	1,59	---	---
IC del 95%		1,18, 2,13		
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs.				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

FF/VI 184/22 Razón de probabilidad IC del 95%	---	---	Referencia	1,28 0,95, 1,72
ACQ-5^c en la semana 24				
Tasa de respondedores ^f (%)	58%	63%	62%	66%
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs. FF/VI 92/22 Razón de probabilidad IC del 95%	Referencia	1,28 0,96, 1,72	---	---
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs. FF/VI 184/22 Razón de probabilidad IC del 95%	---	---	Referencia	1,19 0,88, 1,60
E-RS: Asma^c durante las semanas 21-24				
Tasa de respondedores ^g (%)	38%	42 %	44%	47%
Trelegy Ellipta 92/55/22 vs. FF/VI 92/22 Razón de probabilidad IC del 95%	Referencia	1,22 0,91, 1,63	---	---
Trelegy Ellipta 184/55/22 vs. FF/VI 184/22 Razón de probabilidad IC del 95%	---	---	Referencia	1,15 0,86, 1,53

IC = intervalo de confianza; N = número en la población por intención de tratar.

^a Definido como un deterioro del asma que justificó un cambio temporal en el tratamiento (por ejemplo, aumento de CSI) pero que no calificó como una exacerbación grave.

^b Definido como un deterioro del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos (o al menos el doble de la dosis de mantenimiento) durante al menos 3 días, o una hospitalización o visita al servicio de urgencias debido a asma que requirió corticosteroides sistémicos.

^c Punto final no ajustado por multiplicidad.

^d El porcentaje negativo refleja un aumento en la tasa de exacerbación de Trelegy Ellipta 92/55/22 frente a FF / VI 92/22.

^e Definido como una puntuación ACQ-7 $\geq 0,5$ por debajo del valor inicial.

^f Definido como una puntuación ACQ-5 $\geq 0,5$ por debajo del valor inicial.

^g Definido como E-RS: Puntuación de asma ≥ 2 por debajo de la línea de base.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La eficacia clínica de Trelegy Ellipta (92/55/22 microgramos) administrado una vez al día en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC **en dos estudios controlados con el comparador activo y en un estudio de no inferioridad. Los tres estudios fueron estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego que requirieron pacientes** ~~ha sido evaluada en un estudio activo controlado de 24 semanas con una extensión de hasta 52 semanas en un subgrupo de sujetos (CTT116853).~~ Los pacientes debían ser sintomáticos con una puntuación CAT ≥ 10 y en tratamiento de mantenimiento de la EPOC durante al menos tres meses antes de ingresar en el estudio.

FULFIL (CTT116853) fue un estudio de 24 semanas (N=1.810), con una duración de hasta 52 semanas en un subconjunto de sujetos (n = 430) que comparó Trelegy Ellipta (92/55/22 microgramos) con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

budesonida formoterol 400/12 microgramos (BUD/FOR) administrado dos veces al día. En el periodo de selección, la media del porcentaje del VEF₁ predicho post-broncodilatación fue 45% y 65% de los pacientes que reportaron una historia de una o más exacerbaciones moderada/severa en el año anterior.

IMPACT (CTT116855) fue un estudio de 52 semanas (N = 10.355) que comparó Trelegy Ellipta (92/55/22 microgramos) con furoato de fluticasona/vilanterol 92/55 microgramos (FF/VI) y Umeclidinio/vilanterol 55/22 microgramos (UMEC/VI). En el periodo de selección, la media del porcentaje del VEF₁ predicho post-broncodilatación fue 46% y sobre 99% de los pacientes que reportaron una historia de una o más exacerbaciones moderada/severa en el año anterior.

Al ingreso del estudio, los medicamentos más comúnmente reportados en los estudios FULFIL e IMPACT fueron ICS + LABA + LAMA (28% y 34%, respectivamente), ICS +LABA (29% y 26%, respectivamente), LAMA + LABA (10% y 8%, respectivamente) y LAMA (9 % y 7%, respectivamente). Estos pacientes también podían tener otro tipo de medicación para EPOC (por ejemplo mucolíticos o antagonistas de receptores de leucotrienos).

El estudio 200812 fue un estudio de no inferioridad de 24 semanas (N = 1.055) que comparó Trelegy Ellipta (92/55/22 microgramos) con FF/VI (92/22 microgramos) + UMEC (55 microgramos), co administrados una vez al día como una terapia multi inhaladora en pacientes con historia de exacerbaciones moderadas o severas dentro de un periodo previo de 12 meses.

Función pulmonar

En FULFIL, los efectos broncodilatadores con Trelegy Ellipta fueron evidentes desde el primer día de tratamiento y se mantuvieron por todo el periodo de tratamiento de 24 semanas (la media de los cambios desde el VEF₁ pre-dosis fueron 90 – 222 mL al día 1 y 160 – 339 mL a la semana 24). Trelegy Ellipta mejoró significativamente la función pulmonar ($p < 0,001$) (tal cual se definió como la media del cambio desde VEF₁ pre-dosis en la semana 24) (ver tabla 4) y la mejora fue mantenida en los subgrupos de pacientes quienes continuaron con el tratamiento hasta la semana 52.

Tabla 4. Variable de función pulmonar en FULFIL

	Trelegy Ellipta (N=911)	BUD/FOR (N=899)	Diferencia de tratamiento (IC 95%) Comparación con BUD/FOR
VEF ₁ pre-dosis (L) a la semana 24, LS cambio medio desde el basal (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; L = litros; LS = mínimos cuadrados; N= número de intentos para tratar a la población; CI= intervalo de confianza, ^aLa diferencia en el tratamiento estadísticamente significartiva para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también fue observado en las otras evaluaciones a diferentes tiempos (semanas 2, 4 y 12).

En IMPACT, Trelegy Ellipta mejoró significativamente la función pulmonar ($p < 0,001$) cuando se comparó con FF/VI y UMEC/VI sobre un periodo de 52 semanas (ver tabla 5).

Tabla 5. Variable de función pulmonar en IMPACT

	Trelegy (N=4.151)	FF/VI (N=4.134)	UMEC/VI (N=2.070)	Diferencia en el tratamiento IC 95%	
				Comparación Trelegy vs. FF/VI	Comparación Trelegy vs. UMEC/VI
VEF ₁ pre-dosis (L) a la semana <u>52</u> 24, LS cambio medio desde el basal (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; L = litros; LS = mínimos cuadrados; N= número de intentos para tratar a la población; CI= intervalo de confianza, ^aLa diferencia en el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. FF/VI y FF/UMEC/VI vs UMEC/VI también fue observado en las otras evaluaciones a diferentes tiempos (semanas 4, 16, 28 y 40).

En el estudio 200812, Trelegy Ellipta no fue inferior comparado con FF/VI + UMEC, coadministrados en 2 inhaladores, en la mejora desde VEF₁ pre-dosis a la semana 24. El margen de no inferioridad preespecificado fue de 50 mL.

Exacerbaciones

En IMPACT, sobre las 52 semanas, Trelegy Ellipta redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas en un 15% ($p < 0,001$) (95% IC: 10, 20) comparado con FF/VI (tasa; 0,91 vs. 1,07 eventos por paciente/año) y en un 25% (95% IC: 19, 30) comparado con UMEC/VI (tasa; 0,91 vs 1,21 eventos por paciente/año). En FULFIL, basado sobre la data de 24 semanas, Trelegy Ellipta redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas en un 35% ($p = 0,002$) (95% IC: 14, 51) comparado con BUD/FOR.

En IMPACT, Trelegy Ellipta, redujo significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/severa y disminuyó significativamente el riesgo de exacerbaciones moderada/severa ($p < 0,001$), según el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, comparado con FF/VI (14,8%; 95%IC: 9,3; 19,9) y UMEC/VI (16,0%; 95% IC: 9,4; 22,1). En FULFIL, Trelegy Ellipta redujo significativamente el riesgo de exacerbación moderada/severa comparado con BUD/FOR sobre 24 semanas (33%; 95% IC: 12, 48; $p = 0,004$).

En IMPACT, el tratamiento con Trelegy Ellipta redujo la tasa anual de exacerbaciones severas (por ejemplo, que requieran hospitalización o tengan resultado de muerte) en un 13% comparado con FF/VI (95% IC: -1, 24; $p = 0,064$). El tratamiento con Trelegy Ellipta redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones severas en un 34% comparado con UMEC/VI (95% IC: 22, 44; $p < 0,001$).

Calidad de vida relacionada con la salud

Trelegy Ellipta mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud ($p < 0,001$) (medido por el puntaje total del cuestionario respiratorio de Saint George [SGRQ por sus siglas en inglés]) en ambos estudios, en FULFIL (a la semana 24) cuando se comparó con BUD/FOR (-2,2 unidades; 95% IC: -3,5; -1,0) y en IMPACT (a la semana 52) cuando se comparó con FF/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,4; -1,1) y con UMEC/VI (-1,8 unidades; 95% IC: -2,6; -1,0).

Un porcentaje más alto de pacientes que recibieron Trelegy Ellipta respondieron con una mejora clínica significativa en el puntaje total de SGRQ en FULFIL a la semana 24 comparado con BUD/FOR (50% y 41%, respectivamente), el odds ratio de la respuesta vs no respuesta (OR) (1,41; 95% IC: 1,16; 1,70) y en IMPACT a la semana 52 comparado con FF/VI y UMEC/VI (42%, 34% y 34%, respectivamente), OR vs FF/VI (1,41; 95% IC: 1,29; 1,55) y OR vs UMEC/VI (1,41; 95% IC: 1,26; 1,57); todas las comparaciones de tratamientos fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

En FULFIL, la proporción de pacientes quienes fueron respondedores de CAT a la semana 24 (definido como 2 unidades por debajo de la línea basal o inferior), fue significativamente mayor para pacientes tratados con Trelegy Ellipta comparado con BUD/FOR ($p < 0,001$) (53% vs 45%; OR 1,44; 95% IC: 1,19; 1,75). En IMPACT, la proporción de pacientes quienes fueron respondedores de CAT a la semana 52 fue significativamente mayor ($p < 0,001$) para pacientes tratados con Trelegy Ellipta (42%) comparados con FF/VI (37%; OR 1,24; 95% IC: 1,14; 1,36) y UMEC/VI (36%; OR 1,28; 95% IC: 1,15; 1,43).

Alivio de los síntomas

La disnea fue medida utilizando el valor del Índice de Transición de Disnea (TDI por sus siglas en inglés) a la semana 24 en FULFIL y a la semana 52 en IMPACT (un subgrupo de pacientes, $n = 5.058$). En FULFIL la proporción de respondedores de acuerdo a TDI (definido como al menos 1 unidad) fue significativamente mayor ($p < 0,001$) para Trelegy Ellipta comparado con BUD/FOR (61% vs 51%; OR 1,61; 95% IC: 1,33; 1,95). En IMPACT, la proporción de respondedores fue también significativamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

mayor para Trelegy Ellipta ($p < 0,001$) (36%) comparado con FF/VI (29%; OR 1,36; 95% IC: 1,19; 1,55) y con UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95% IC: 1,13; 1,57).

En FULFIL, Trelegy Ellipta mejoró los síntomas diarios de la EPOC según lo evaluado por E-RS: puntaje total de EPOC, comparado con BUD/FOR (≥ 2 unidades menos del basal). La proporción de los respondedores durante las semanas 21 – 24 fue significativamente mayor ($p < 0,001$) para pacientes tratados con Trelegy Ellipta comparado con BUD/FOR (47% y 37% respectivamente; OR 1,59; 95% IC: 1,30; 1,94).

Uso de medicación de rescate

En FULFIL, Trelegy Ellipta disminuyó significativamente el uso de medicación de rescate ($p < 0,001$) entre las semanas 1 – 24 comparado con BUD/FOR (diferencia de tratamiento: -0,2 puffs por día; 95% IC: -0,3; -0,1).

En IMPACT, Trelegy Ellipta redujo significativamente el uso de medicación de rescate ($p < 0,001$) puffs por día) en un periodo de cada 4 semanas comparado con FF/VI y UMEC/VI. En las semanas 49 – 52, la diferencia de tratamiento fue -0,28 (95% IC: -0,37; -0,19) cuando se comparó con FF/VI y -0,30 (95% IC: -0,41; -0,19) comprado con UMEC/VI.

Despertares nocturnos

En IMPACT, Trelegy Ellipta redujo estadísticamente significativo el número medio de los despertares nocturnos debido a EPOC comparado con FF/VI (-0,05; 95% IC: -0,08; -0,01; $p = 0,05$) y comparado con UMEC/VI (-0,10; 95% IC: -0,14; -0,05; $p < 0,001$) entre las semanas 49 y 52. Se observaron reducciones significativas a lo largo del resto de puntos de tiempo para UMEC/VI ($p < 0,001$) y para todos menos dos de los puntos de tiempo de FFVI ($p \leq 0,021$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trelegy Ellipta en todos los grupos de la población pediátrica en EPOC (ver Dosificación y Administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Farmacocinética

Cuando furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son administrados en combinación por vía inhalatoria a partir de un inhalador único en sujetos sanos, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando se administró cada sustancia activa ya sea como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol como combinación de umeclidinio/vilanterol o umeclidinio en monoterapia.

Se realizaron análisis de farmacocinética poblacional (PK) para evaluar la exposición sistémica de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol en sujetos con asma. En estos análisis, los niveles sistémicos del fármaco (C_{max} y AUC_{0-24} en estado estacionario) de furoato de fluticasona y vilanterol después de FF / UMEC / VI (92/55/22 microgramos y 184/55/22 microgramos) en un inhalador (combinación triple) estuvieron dentro del rango de los observados luego de la administración de la combinación dual de FF / VI con los respectivos 92 microgramos y 184 microgramos de dosis; la exposición sistémica de umeclidinio 55 microgramos después de FF / UMEC / VI en un inhalador estuvo dentro del rango de las observadas después de la administración de umeclidinio 55 microgramos como monoterapia.

Se realizaron análisis PK de la población para FF/UMEC/VI 92/55/22 microorganismos en un subconjunto de 821 sujetos con EPOC a partir del estudio de fase III. En estos análisis, los niveles sistémicos de fármaco de FF, UMEC y VI después de FF/UMEC/VI en un inhalador (combinación triple) se encontraron dentro del rango de los observados después de combinaciones dobles (FF/VI y UMEC/VI) así como también de inhaladores únicos individuales (FF, UMEC y VI). El análisis de covariables mostró un mayor aclaramiento aparente de FF (42%) al comparar FF / VI con FF / UMEC / VI; sin embargo, esto no se considera clínicamente relevante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Absorción**Furoato de fluticasona**

Después de la administración por vía inhalatoria de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos sanos, la $C_{máx}$ de furoato de fluticasona ocurrió a los 15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona al administrarse como furoato de fluticasona/vilanterol por vía inhalatoria fue de 15.2%, principalmente debido a la absorción de la porción inhalada de la dosis distribuida al pulmón, con una contribución insignificante a partir de la absorción oral. Después de la dosificación repetida de furoato de fluticasona /vilanterol inhalados, el estado estacionario se alcanzó en 6 días con una acumulación de hasta 1,6 veces.

Umeclidinio

Después de la administración inhalada de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos sanos, la $C_{máx}$ de umeclidinio ocurrió a los 5 minutos. La biodisponibilidad absoluta de umeclidinio inhalado fue en promedio 13%, con una contribución insignificante a partir de la absorción oral. Después de la dosificación repetida de umeclidinio inhalado, el estado estable se alcanzó en 7 a 10 días con una acumulación de 1,5 a 2 veces.

Vilanterol

Después de la administración inhalada de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en sujetos sanos, la $C_{máx}$ de vilanterol ocurrió a los 7 minutos. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol inhalado fue en promedio 27%, con una contribución insignificante a partir de la absorción oral. Después de la dosificación repetida de furoato de fluticasona/vilanterol inhalados, el estado estable se alcanzó en 6 días con una acumulación de hasta 1,5 veces.

Distribución**Furoato de fluticasona**

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

Umeclidinio

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

Vilanterol

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

Metabolismo**Furoato de fluticasona**

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

Umeclidinio

En estudios *in vitro* se observó que umeclidinio se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y que es sustrato del transportador P-gp. Las principales rutas metabólicas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

umeclidinio son la oxidativa (hidroxilación, O-desalquilación) seguida de la conjugación (glucuronidación, etc.), dando lugar a una variedad de metabolitos con actividad farmacológica reducida o metabolitos para los que la actividad farmacológica no se ha establecido. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Vilanterol

Estudios in vitro, muestran que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato del transportador P-gp. Las principales rutas metabólicas de vilanterol son la O-desalquilación a una serie de metabolitos con actividad beta1- y beta2 agonista adrenérgico reducida de forma significativa. Los perfiles de metabolismo plasmático tras la administración oral de vilanterol en estudios humanos de radiomarcaje fueron consistentes con un alto metabolismo de primer paso. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Eliminación**Furoato de fluticasona**

La vida media de la eliminación plasmática aparente de furoato de fluticasona después de la administración inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue, en promedio, 24 horas. Después de la administración intravenosa, la vida media de la fase de eliminación promedió 15.1 horas. La depuración plasmática después de la administración intravenosa fue 65.4 litros/hora. La excreción urinaria representó aproximadamente 2 % de la dosis administrada por vía intravenosa. Después de la administración oral, el furoato de fluticasona se eliminó en humanos principalmente por metabolismo con los metabolitos excretándose casi exclusivamente en las heces, con <1% de la dosis radioactiva recuperada eliminada en la orina.

Umeclidinio

La vida media de eliminación plasmática de umeclidinio después de una dosificación inhalada por 10 días promedió 19 horas, con 3% a 4% del fármaco excretado sin cambios en la orina en estado estable. La depuración plasmática después de la administración intravenosa fue 151 litros/hora. Después de la administración intravenosa, alrededor de 58% de la dosis radiomarcada administrada se excretó en las heces y aproximadamente 22% de la dosis radiomarcada administrada se excretó en la orina. La excreción del material relacionado al fármaco en las heces después de la dosificación intravenosa indicó una secreción en la bilis. Posterior a la administración oral, 92% de la dosis radiomarcada administrada se excretó principalmente en las heces. Menos de 1% de la dosis administrada por vía oral (1% de la radioactividad recuperada) se excretó en la orina, lo que indica una absorción insignificante después de la administración oral.

Vilanterol

La vida media de eliminación plasmática de vilanterol después de la administración inhalada por 10 días promedió 11 horas. La depuración plasmática de vilanterol después de la administración intravenosa fue 108 litros/hora. Después de la administración oral de vilanterol radiomarcado, 70% de la radiomarca se excretó en la orina y 30% en las heces. La eliminación primaria de vilanterol fue por metabolismo seguido de la excreción de los metabolitos en la orina y las heces.

Poblaciones de pacientes especiales**Pacientes de edad avanzada**

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol no han sido evaluados en los estudios de fase III en EPOC. Los análisis farmacocinéticos en la población de furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol evaluaron el efecto de la edad en la farmacocinética de furoato de fluticasona, vilanterol y umeclidinio o vilanterol respectivamente. No se observaron efectos clínicamente relevantes que requieran ajuste de dosis para sujetos con asma o EPOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Insuficiencia renal

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

No se han estudiado los efectos en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

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

El componente furoato de fluticasona/vilanterol de Trelegy Ellipta se evaluó en pacientes con todos los grados de gravedad de insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C). No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el cortisol sérico medio ponderado en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Se observó una exposición sistémica hasta tres veces mayor para furoato de fluticasona en pacientes con insuficiencia hepática moderada (FF 184 microgramos); por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave recibieron la mitad de la dosis (FF 92 microgramos). A esta dosis no se observaron efectos en la exposición sistémica. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en casos de insuficiencia hepática de moderada a grave, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave Trelegy Ellipta 92/55/22 microorganismos es la dosis máxima (Ver sección Dosificación y administración-Posología). No hubo un aumento significativo en la exposición sistémica al vilanterol.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol (C_{max} y AUC). Umeclidinio no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Otras poblaciones especiales

Los efectos de raza, sexo y peso en la farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol también se evaluaron en los análisis farmacocinéticos de la población: en asma y EPOC. No se observaron diferencias clínicamente significativas que requirieran un ajuste de la dosis en función de la raza, el sexo o el peso en la exposición sistémica al furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol.

En 92 sujetos de Asia oriental con asma (herencia japonesa, del este de Asia y del sudeste asiático), que proporcionaron datos farmacocinéticos poblacionales de FF / UMEC / VI (92/55/22 microgramos y 184/55/22 microgramos), las estimaciones de la C_{max} de vilanterol en el estado estable fueron aproximadamente 3 veces más altos que los sujetos no asiáticos del este. Sin embargo, no se espera que la mayor exposición sistémica tenga un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca. No hubo efecto de la raza sobre los parámetros farmacocinéticos del furoato de fluticasona o umeclidinio en sujetos con asma.

En 113 sujetos con EPOC del Este de Asia (japoneses y con herencia del este asiático), quienes recibieron FF/UMEC/VI (92/55/22 microgramos) en una sola dosis inhalada (27% de los sujetos), el AUC_(ss) estimado de fluticasona furoato fue en promedio 30% mayor comparado con los sujetos caucásicos. Sin embargo, estas exposiciones sistémicas mayores permanecen por debajo del umbral para la reducción inducida por FF de cortisol sérico y urinario y no se consideran clínicamente relevantes.

No hubo efectos de la raza en los parámetros farmacocinéticos de umeclidinio o vilanterol en sujetos con EPOC.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

En cuanto a otras características del paciente, un estudio con metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo del polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a umeclidinio.

Datos de seguridad preclínicos

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en los estudios no clínicos fueron aquellos típicamente asociados con los glucocorticoides, los antagonistas de los receptores muscarínicos o los agonistas de los receptores beta₂ adrenérgicos. La administración de la combinación de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol a perros no resultó en ninguna toxicidad significativa nueva o ninguna exacerbación mayor de los hallazgos esperados asociados con el furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol solos.

Genotoxicidad y carcinogenicidad**Furoato de fluticasona**

Furoato de fluticasona no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios, ni carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones de 0.6 o 1.3 veces respectivamente, a la dosis diaria de 184 microgramos de furoato de fluticasona observada en humanos, basada en el AUC.

Umeclidinio

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

Vilanterol

Vilanterol (como α -fenilcinamato) y el ácido trifenílacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifenatato) no representa un peligro genotóxico para los humanos. De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas beta₂, en los estudios de inhalación a tiempo real vilanterol trifenatato produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones expuestos a dosis 0,9 o 22 veces la exposición clínica humana a la dosis diaria de 22 microgramos de vilanterol, respectivamente, en base al AUC.

Toxicología reproductiva

Ni el furoato de fluticasona ni el umeclidinio ni el vilanterol tuvieron un efecto adverso sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

Furoato de fluticasona

El furoato de fluticasona no fue teratogénico en ratas o conejos, pero retrasó el desarrollo en las ratas y causó aborto en conejos con dosis tóxicas maternas. No hubo ningún efecto sobre el desarrollo en ratas a exposiciones aproximadamente 3,0 veces la exposición clínica humana a 184 microgramos, con base en el AUC. El furoato de fluticasona no tuvo ningún efecto adverso sobre el desarrollo pre o postnatal en ratas.

Umeclidinio

El umeclidinio no fue teratogénico en ratas o conejos. En un estudio pre y postnatal, la administración subcutánea de umeclidinio a ratas resultó en una menor ganancia de peso corporal materno y consumo de alimentos y redujo ligeramente los pesos corporales de los cachorros antes del destete en las madres que recibieron la dosis de 180 microgramos/kg/día (alrededor de ~~61~~ 73 veces la exposición clínica humana a 55 microgramos de umeclidinio, con base en el AUC).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**Vilanterol**

El vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el vilanterol causó efectos similares a los observados con otros beta₂ agonistas (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y mal rotación/flexión de extremidades). Cuando se administró subcutáneamente no hubo efectos con exposiciones de ~~62~~ 34 veces la exposición clínica humana a 22 microgramos, con base en el AUC. El vilanterol no tuvo ningún efecto adverso sobre el desarrollo pre o postnatal en ratas.

DETALLES FARMACÉUTICOS**Lista de excipientes**

Lactosa monohidratada (que contiene proteína de leche) (25 miligramos de lactosa monohidratada por dosis)

Estearato de magnesio

Vida útil

La fecha de expiración está indicada en el empaque.

Vida útil en uso

Después del retiro de la bandeja, el producto puede almacenarse por un periodo máximo de: 6 semanas en uso, almacenado a no más de 30°C.

Escriba la fecha en la que debe desecharse el inhalador en el espacio proporcionado en la etiqueta. La fecha debe añadirse tan pronto como se retire el inhalador de la bandeja.

Precauciones especiales de almacenamiento

24 meses, Almacenado a no más de 30°C.

Si se almacena en el refrigerador, deje que el inhalador vuelva a la temperatura ambiente por al menos una hora antes de ser utilizado.

Naturaleza y contenido del envase

~~El inhalador plástico de Ellipta consiste en un cuerpo de color gris claro, con una tapa para la boquilla de color beige y un contador de dosis, empacado en una bandeja laminada que contiene un sobre de desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una cubierta desprendible.~~

~~El inhalador contiene dos tiras de 14 o 30 blísteres distribuidos de forma regular, los cuales contienen cada uno un polvo blanco.~~ **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

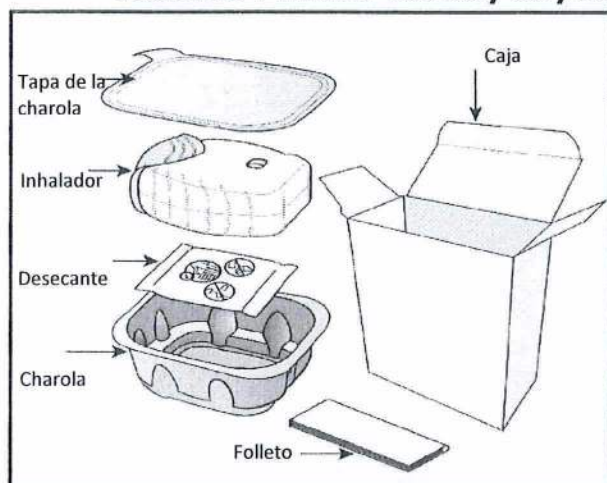
Instrucciones de uso/manejo

Cuando se usa por primera vez el inhalador Ellipta no necesita verificar que esté funcionando de forma apropiada y no necesita prepararlo para su uso en ninguna forma especial. Únicamente siga las instrucciones a continuación.

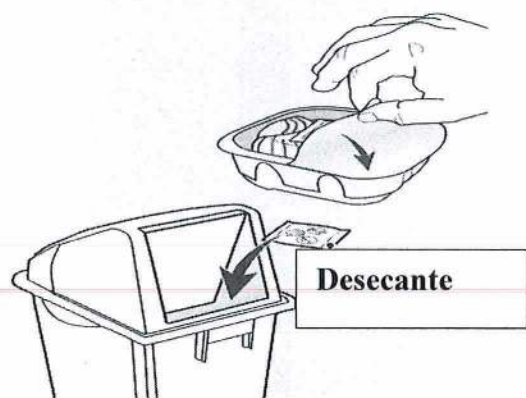
Su caja de inhalador Ellipta contiene

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL



El inhalador está empacado en una bandeja. **No abra la bandeja hasta que esté listo para inhalar la dosis de su medicina.** Cuando esté listo para utilizar su inhalador, retire la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sobre con desecante para reducir la humedad. Tire este sobre con desecante — **no lo abra, coma o inhale.**



Cuando saque el inhalador de la bandeja sellada, estará en la posición de "cerrado". **No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis de la medicina.** Escriba la fecha de "Deseche el" en la etiqueta del inhalador en el espacio proporcionado.

La fecha "Deseche el" es 6 semanas a partir de la fecha en la que abre la bandeja por primera vez. Después de esta fecha, ya no debe utilizarse el inhalador.

Las instrucciones paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (suministro de 30 días) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (suministro de 14 días).

a) Lea esto antes de iniciar

Si abre y cierra la tapa sin inhalar la medicina, perderá la dosis.

La dosis perdida se retendrá asegurada dentro del inhalador, pero ya no estará disponible.

No es posible tomar accidentalmente una medicina extra o una dosis doble en una inhalación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL****Contador de dosis**

Este muestra cuántas dosis de medicina quedan en el inhalador. **Antes de que el inhalador se haya utilizado, muestra exactamente 30 dosis.**

Disminuye 1 número cada vez que abre la cubierta.

Cuando queden menos de 10 dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo.

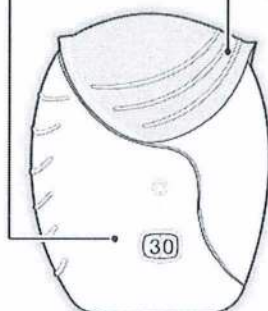
Después de que haya utilizado la última dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo y se ve el número 0.

Su inhalador ahora está vacío.

Si abre la tapa después de esto, el contador de dosis cambiará de tener la mitad de color rojo a completamente rojo.

Tapa

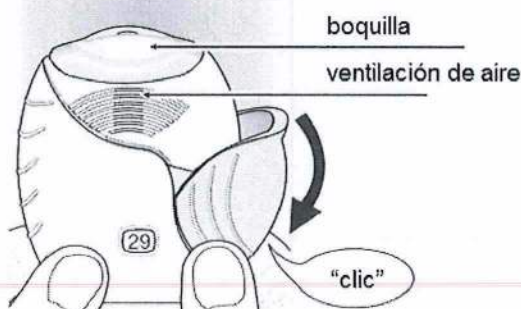
Cada vez que la abre, prepara una dosis de la medicina

**b) Prepare una dosis**

Espere a abrir la tapa hasta que esté listo para tomar su dosis.

No agite el inhalador.

- **Deslice la tapa por completo hacia abajo hasta que escuche un “clic”.**



Su medicina ahora está lista para ser inhalada.

El contador de dosis retrocede 1 número para confirmarlo.

- **Si el contador de dosis no disminuye cuando escuche “clic”, el inhalador no suministrará la medicina. Llévelo de vuelta a su farmacéutico para una consulta.**
- **No agite el inhalador en ningún momento.**

c) Inhale su medicamento

Mientras sostiene el inhalador alejado de su boca, exhale tanto como le resulte cómodo. No exhale en el inhalador.

- **Coloque la boquilla entre sus labios y ciérrelos firmemente alrededor de ella. No bloquee la ventilación de aire con sus dedos.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL



Sus dedos se ajustan sobre la forma contorneada de la boquilla para la inhalación. No bloquee la ventilación de aire con sus dedos.

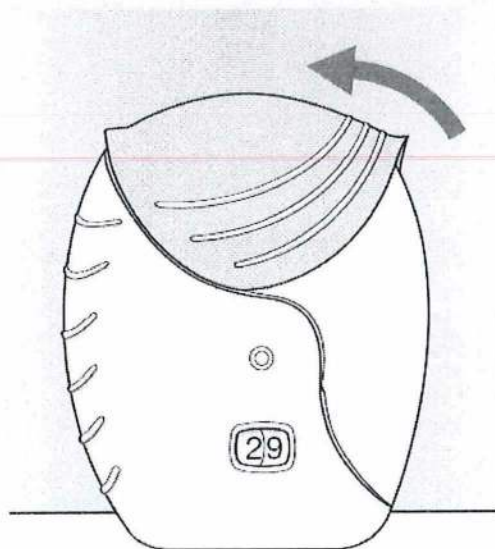
- Tome una inhalación larga, firme y profunda. Sostenga la respiración tanto como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de su boca.
- Exhale lenta y suavemente.

Es probable que no pueda saborear o sentir la medicina, incluso cuando esté utilizando el inhalador de forma correcta.

Si desea limpiar la boquilla, utilice un **papel seco**, antes de que cierre la cubierta.

d) Cierre el inhalador y enjuague su boca

- Deslice la cubierta hacia arriba tanto como pueda para cubrir la boquilla.



- **Enjuague su boca con agua después de que haya empleado el inhalador, no la trague.** Esto hará que sea menos probable que se presente dolor de boca o garganta como efectos secundarios.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Número de versión: EMA 04

TRELEGY y ELLIPTA son marcas registradas del grupo de compañías de GSK.

TRELEGY ELLIPTA se desarrolló en colaboración con Innoviva, Inc.

[logo de GlaxoSmithKline]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

[logo de Innoviva]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**