

RELVAR™ ELLIPTA™  
**Versión: GDS07/IPI08**

# RELVAR™ ELLIPTA™

## Furoato de fluticasona/vilanterol

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis pre-dispensada contiene ya sea 100/25 microgramos o 200/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol (como trifrenatato).

Cada inhalación única de furoato de fluticasona/vilanterol proporciona una dosis entregada de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol o 184/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol.

### FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### Indicaciones

##### ASMA

RELVAR™ ELLIPTA™ está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma.

##### EPOC

RELVAR™ ELLIPTA™ está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

##### Dosis y Administración

RELVAR™ ELLIPTA™ solo 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. 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.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta<sub>2</sub> inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona/vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

##### Poblaciones

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

La dosis recomendada de RELVAR™ ELLIPTA™ es:

Una inhalación de RELVAR™ ELLIPTA™ de 100/25 microgramos una vez al día ó

Una inhalación de RELVAR™ ELLIPTA™ de 200/25 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de RELVAR™ ELLIPTA™ de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta<sub>2</sub> de larga duración.

RELVAR™ ELLIPTA™ 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta<sub>2</sub> de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

##### Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELVAR™ ELLIPTA™ en niños menores de 12 años de edad.

##### EPOC

##### Poblaciones

##### Adultos

La dosis recomendada de RELVAR™ ELLIPTA™ es:

Una inhalación de RELVAR™ ELLIPTA™ de 100/25 microgramos una vez al día.

RELVAR™ ELLIPTA™ de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

##### Niños

El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

##### 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 del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (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. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 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 furoato de fluticasona, 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 rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

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

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma 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 Paradojico

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 rápida. 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 los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo RELVAR™ ELLIPTA™. Por lo tanto, 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 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicas relacionados con corticoesteroides (véase Farmacocinéticos).

##### 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 corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

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

##### 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 kg/m<sup>2</sup> y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) VEF<sub>1</sub> <50% predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

##### Interacciones

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

##### Interacción con beta-bloqueadores

Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas beta<sub>2</sub> 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

Tanto furoato de fluticasona como vilanterol son eliminados rápidamente mediante metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al coadministrar 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 furoato de fluticasona como vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos sanos a quienes se coadministró 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 furoato de fluticasona.

##### Embarazo y Lactancia

##### Fertilidad

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

##### Embarazo

Ha existido una exposición limitada en el embarazo en humanos.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta<sub>2</sub> y corticoesteroides (ver sección de Datos de Seguridad Pre clínicos).

La administración de furoato de fluticasona/vilanterol en mujeres embarazadas, solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Existe información limitada sobre la excreción de furoato de fluticasona o vilanterol o sus metabolitos en la leche humana. Sin embargo, otros corticoesteroides y agonistas beta<sub>2</sub> 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.

##### Efectos 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 estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con RELVAR™ ELLIPTA™. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

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

Muy comunes:	≥1/10
Comunes:	≥1/100 a <1/10
Poco Comunes:	≥1/1000 a <1/100.
Raras:	≥1/10000 a <1/1000
Muy raras:	<1/10000

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardíacos	Extrasístoles	Poco Comunes

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo. Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas**	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### \*Neumonía

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3255 pacientes con EPOC 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 50, 100, y 200 microgramos)/vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 25 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™* 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con *RELVAR™ ELLIPTA™* 100/25 microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia. Los factores de riesgo para neumonía observados en estos estudios incluyeron tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m<sup>2</sup>, y pacientes con una VEF<sub>1</sub> <50% predicho (ver *Advertencias y Precauciones*).

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7034 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 100/25 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 200/25 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 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.

##### \*\*Fracturas

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3255 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 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de *RELVAR™ ELLIPTA™* en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticosteroides (ej., compresión espinal/fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de *RELVAR™ ELLIPTA™* y vilanterol.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

#### Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblores	Raro
Trastornos Cardíacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos de tejidos musculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común

#### Sobredosis

##### Síntomas 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<sub>2</sub>, 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 cardioselectivo 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 cardio selectivos 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

##### Farmacodinámica

##### Mecanismo de acción

Furoato de fluticasona y vilanterol representan dos clases de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista de los receptores beta<sub>2</sub> de acción prolongada).

##### Efectos farmacodinámicos

##### Furoato de fluticasona:

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

##### Vilanterol trifrenatato:

Vilanterol trifrenatato es un agonista beta<sub>2</sub> adrenérgico selectivo y de larga duración (LABA).

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los adrenoreceptores beta<sub>2</sub>, incluyendo vilanterol trifrenatato, son atribuibles al menos en parte a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión de adenosin trifosfato (ATP) a 3',5'-adenosin monofosfato cíclico (AMP cíclico). Los niveles aumentados de AMP cíclico ocasionan relajación del músculo liso bronquial e inhibición de la liberación de los mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Ocurren interacciones moleculares entre los corticosteroides y los LABA, mientras que los esteroides activan al gen del receptor beta<sub>2</sub>, aumentando el número y sensibilidad de los receptores; los LABA activan al receptor de

glucocorticoides para la activación dependiente de esteroides y la potenciación de la translocación nuclear en la célula. Estas interacciones sinérgicas se reflejan en el aumento de la actividad antiinflamatoria, la cual ha sido demostrada *in vitro* e *in vivo* en un amplio rango de células inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma y de EPOC. Los estudios de biopsias de vías aéreas también han demostrado que ocurre sinergia entre los corticosteroides y los LABA a dosis clínicas en pacientes con EPOC.

#### Farmacocinética

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona y vilanterol cuando se administraron mediante inhalación en forma de *RELVAR™ ELLIPTA™*, fue en promedio de 15.2% y 27.3%, respectivamente. La biodisponibilidad oral de furoato de fluticasona y vilanterol fue baja, en promedio, 1.26% y <2%, respectivamente. Debido a esta biodisponibilidad oral baja, la exposición sistémica de furoato de fluticasona 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 furoato de fluticasona como vilanterol se distribuyen ampliamente con volúmenes de distribución promedio en estado de equilibrio de 661 L y 165 L, respectivamente.

Tanto furoato de fluticasona como vilanterol presentan una asociación baja con los eritrocitos. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano de furoato de fluticasona y vilanterol fue alta, en promedio >99.6% y 93.9%, respectivamente. No se observó una disminución en la extensión de la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

Furoato de fluticasona y vilanterol son sustratos de la P-gp, sin embargo, se considera poco probable que la administración concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol con inhibidores de la P-gp altere la exposición sistémica a furoato de fluticasona 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 furoato de fluticasona como de vilanterol en humanos, están mediadas principalmente por el CYP3A4.

Furoato de fluticasona se metaboliza principalmente mediante la hidrólisis del grupo S-fluorometil carboxilato a metabolitos con actividad de corticosteroide significativamente disminuida.

Vilanterol se metaboliza principalmente mediante la O-desalquilación a un rango de metabolitos con actividad agonista β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub> significativamente disminuida.

Se realizó un estudio de dosis repetidas de interacción farmacológica con CYP3A4, en sujetos sanos, con la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25) y el inhibidor potente del CYP3A4, ketoconazol (400 mg). La coadministración aumentó la media del AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> 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 coadministración aumentó la media del AUC<sub>0-4</sub> y la C<sub>max</sub> 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 cardíaco, el potasio en sangre o el intervalo QTcF.

##### Eliminación

Después de la administración oral, furoato de fluticasona 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.

Después de la administración oral, vilanterol fue eliminado en humanos principalmente mediante metabolismo, seguido por la excreción de los metabolitos en orina y heces en aproximadamente 70% y 30% de la dosis radioactiva, respectivamente. La vida media plasmática de eliminación aparente de vilanterol después de la administración inhalada de furoato de fluticasona/vilanterol fue, en promedio, de 2.5 horas.

##### Poblaciones Especiales de Pacientes

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

##### Raza

En sujetos con asma o EPOC, los cálculos del AUC<sub>0-24</sub> de furoato de fluticasona en sujetos del Este de Asia, Japoneses y del Sudeste Asiático (12-14% de los sujetos), fueron hasta 53% más altos en promedio en comparación con sujetos Caucásicos. Sin embargo, no se observó evidencia de que la exposición sistémica más alta en estas poblaciones se asociara con un efecto mayor sobre la excreción de cortisol urinario en 24 horas. No se observó un efecto de la raza sobre los cálculos de los parámetros farmacocinéticos en sujetos con EPOC.

En promedio, se calcula que la C<sub>max</sub> de vilanterol es de 220 a 287% más alta, y el AUC<sub>0-24</sub> es comparable en sujetos con ascendencia Asiática en comparación con sujetos de otros grupos raciales. Sin embargo, no se observó evidencia de que esta C<sub>max</sub> más alta de vilanterol resultara en efectos clínicamente significativos sobre el ritmo cardíaco.

##### Niños

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

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

##### Anianos

Se determinaron los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en estudios de fase III en EPOC y asma.

No se observó evidencia de que la edad (12-84) afecte la PK de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma. No se observó evidencia de que la edad afecte la PK de furoato de fluticasona en sujetos con EPOC, mientras que se observó un aumento (37%) en el AUC<sub>0-24</sub> de vilanterol en el rango de edad observado de 41 a 84 años. En sujetos anianos (84 años de edad) con peso corporal bajo (35 kg), se predice que el AUC<sub>0-24</sub> de vilanterol será 35% mayor en comparación con el cálculo poblacional (sujeto con EPOC de 60 años con un peso corporal de 70 kg), mientras que la C<sub>max</sub> se mantuvo sin cambios. Es poco probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes.

##### Insuficiencia Renal

Un estudio de farmacología clínica realizado con furoato de fluticasona/vilanterol, mostró que la insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), no ocasionó una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol, ni efectos sistémicos más marcados de los corticosteroides o de los agonistas beta<sub>2</sub> 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 furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 días, se observó un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (hasta de tres veces, medido mediante el AUC<sub>0-24</sub>) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C), en comparación con sujetos sanos. El aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 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 más 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 furoato de fluticasona/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 furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos beta adrenérgicos sistémicos (ritmo cardíaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 25 microgramos) o con insuficiencia hepática severa (vilanterol, 12.5 microgramos), en comparación con sujetos sanos.

#### Género, Peso y BMI

No se observó evidencia de que el género, el peso o el BMI afecten la farmacocinética de furoato de fluticasona, en base a un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase III en 1213 sujetos con asma (712 mujeres) y 1225 sujetos con EPOC (392 mujeres).

No se observó evidencia de que el género, el peso o el BMI afecten la farmacocinética de vilanterol, en base a un análisis farmacocinético poblacional en 856 sujetos con asma (500 mujeres) y 1091 sujetos con EPOC (340 mujeres). No es necesario ajustar la dosis en base al género, el peso o el índice de masa corporal (BMI).

#### Estudios clínicos

##### 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 3210 pacientes de 12 años de edad y mayores con asma persistente.

Todos los sujetos estaban utilizando un ICS (Corticosteroide 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 corticosteroides 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	
	RELVAR™ ELLIPTA™ 200/25 OD* vs FF 200 OD	RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 OD vs FF 100 OD	RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25-OD vs placebo OD	FF 100 OD vs placebo OD
Cambio desde la basal en el VEF <sub>1</sub> nadir (mL)				
Diferencia entre tratamientos (CI del 95%) Valor p	193 (108, 277) p<0.001	36 (-48, 120) p=0.405	172 (87, 258) 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%) Valor p	136 (1, 270) p=0.048	116 (-5, 236) p=0.06	302 (178, 426) 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%) Valor p	11.7% (4.9, 18.4) p<0.001	10.6% (4.3, 16.8) p<0.001	19.3% (13.0, 25.6) p<0.001	8.7% (2.4, 15.0) 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™ 100/25 microgramos [N=1009] con FF 100 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 corticosteroides 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™ 100/25, disminuyó 20% en comparación con FF 100 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 100, y de 0.14 en el grupo de RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25. La relación de la tasa de exacerbaciones para RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 versus FF 100, 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™ 100/25 en comparación con FF 100 (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 taquiflaxia). RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 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 100 (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™ 100/25, estaban bien controlados (ACQ7 <0.75) al final del tratamiento, en comparación con 36% de los sujetos en el grupo de FF 100 (p<0.001 CI del 95% 1.23, 1.82).

##### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Se ha evaluado la eficacia de furoato de fluticasona y vilanterol en el tratamiento de pacientes con EPOC, en dos estudios de 6 meses (HZA112206, HZA112207) y en dos estudios controlados aleatorizados de un año (HZA102970, HZA102871) en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC.

##### Estudios de seis meses

HZA112206 y HZA112207 fueron estudios aleatorizados de 24 semanas, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, que compararon el efecto de la combinación con vilanterol y FF solo y placebo. HZA112206 evaluó la eficacia de RELVAR™ ELLIPTA™ 50/25 microgramos [n=206] y RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos [n=206] en comparación con FF (100 microgramos [n=206]) y vilanterol (25 microgramos [n=205]) y placebo (n=207), todos administrados una vez al día.

HZA112207 evaluó la eficacia de RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos [n=204] y RELVAR™ ELLIPTA™ 200/25 [n=205] en comparación con FF (100 microgramos [n=204] y 200 microgramos [n=203]) y vilanterol (25 microgramos [n=203]) y placebo (n=205), todos administrados una vez al día.

Los criterios de valoración coprimarios 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™ 100/25 microgramos mostró mejorías clínicamente significativas de la función pulmonar. En el punto de tiempo de 24 semanas, RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos y vilanterol, aumentaron el VEF<sub>1</sub> nadir 129 mL (CI del 95% 91, 167 mL, p<0.001) y 83 mL (CI del 95% 46, 121 mL, p<0.001) respectivamente, en comparación con placebo. RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos aumentó el VEF<sub>1</sub> nadir 46 mL en comparación con vilanterol (CI del 95% 8, 83 mL, p=0.017).

En el punto de tiempo de 24 semanas, RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos y vilanterol, presentaron una media ponderada del VEF<sub>1</sub> de 0-4 horas más alta, de 193 mL (CI del 95% 156, 230 mL, p<0.001) y 145 mL (CI del 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 100/25 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™ 200/25 microgramos, RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos, furoato de fluticasona/vilanterol 50/25 microgramos y vilanterol 25 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™ 100/25 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<0.001)). Comparado con vilanterol, con furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos una vez al día también se observaron reducciones en el riesgo del tiempo para la primera exacerbación moderada o grave y el índice de exacerbaciones requiriendo el uso de corticosteroides. En un análisis agrupado de HZA102970 y HZA102871 en la Semana 52, el grupo de RELVAR™ ELLIPTA™ 100/25 microgramos, mostró una mejoría mayor del VEF<sub>1</sub> mínimo en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos (diferencia de 42 mL en el cambio medio ajustado desde la basal; CI del 95%: 19, 64 mL, p<0.001).

#### Datos de seguridad pre clínicos

Los efectos farmacológicos y toxicológicos observados con furoato de fluticasona o vilanterol en estudios no clínicos, fueron aquellos típicamente asociados con los glucocorticoides o los agonistas beta<sub>2</sub>. La administración de furoato de fluticasona combinado con vilanterol, no resultó en ninguna toxicidad nueva significativa.

#### Carcinogénesis/mutagénesis

Furoato de fluticasona no fue teratogénico 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.

Los estudios de toxicidad genética indicaron que vilanterol no representa un riesgo genotóxico para los humanos. De manera consistente con los hallazgos con otros agonistas beta<sub>2</sub>, en los estudios de inhalación durante toda la vida, vilanterol ocasionó efectos proliferativos en tracto reproductivo de ratas y ratones hembra, y en glándula pituitaria de ratas. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratas ni en ratones con exposiciones de 2 ó 30 veces, respectivamente, mayores a las observadas con la dosis humana recomendada, en base al AUC.

#### Toxicología Reproductiva

Los efectos observados después de la administración mediante inhalación de furoato de fluticasona combinado con vilanterol en ratas, fueron similares a los observados con furoato de fluticasona solo.

Furoato de fluticasona no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero retrasó el desarrollo en ratas, y ocasionó abortos en conejos con dosis maternas tóxicas. No se observaron efectos sobre el desarrollo en ratas con exposiciones aproximadamente del triple a las observadas con la dosis máxima recomendada en humanos, en base al AUC.

Vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, vilanterol ocasionó efectos similares a los observados con otros agonistas beta<sub>2</sub> (paladar hendido, párpados abiertos, fusión de esternobras, y flexión/malrotación de extremidades). Cuando se administró por vía subcutánea, no se observaron efectos con exposiciones 84 veces mayores a las observadas con la dosis máxima recomendada en humanos, en base al AUC.

Ni furoato de fluticasona ni vilanterol ocasionaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo pre y post natal en ratas.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

##### Lista de Excipientes

Lactosa monohidrato (la cual contiene proteína de la leche)  
(12.5 miligramos de lactosa monohidrato por blíster)

Estearato de magnesio

##### Incompatibilidades

Ninguna

##### Vida de Anaquele

La fecha de caducidad se muestra en el envase.

##### Vida de anaquel durante el 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

ó

1 mes: a menos de 30°C

##### Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento dependen de los requisitos de registro local.

Almacene a menos de 25°C

ó

Almacene a menos de 30°C

##### Naturaleza y Contenidos del Envase

El inhalador de plástico ELLIPTA™ consiste de un cuerpo color gris claro, una cubierta de la pieza de la boca color azul claro o amarillo, y un contador de dosis, empacados en una bandeja con aluminio que contiene una bolsa con desecante. La bandeja se sella con una lámina de aluminio desprendible.

El inhalador contiene dos tiras de 14 ó 30 blísters 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.

El inhalador está empacado en una bandeja que contiene una bolsa con desecante para reducir la humedad. Deseche la bolsa—no lo ingiera o lo inhale.

Cuando saque el inhalador de su caja, estará en posición cerrada. No la abra hasta que este listo para inhalar una dosis.

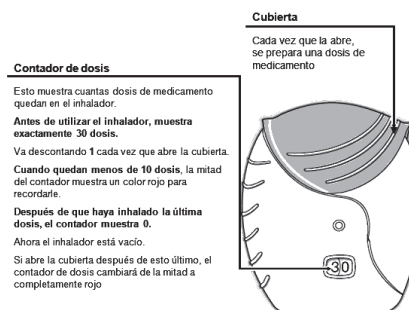
Las instrucciones paso a paso mostradas más adelante para el inhalador ELLIPTA™ de 30 dosis también se aplican para el inhalador ELLIPTA™ de 14 dosis.

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.



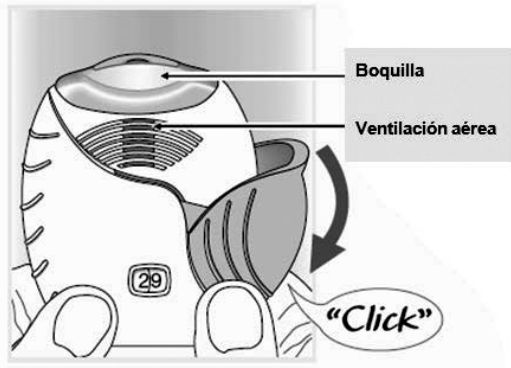


b) Prepare una dosis

Espere 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 'clic'.



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 'clic', 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.



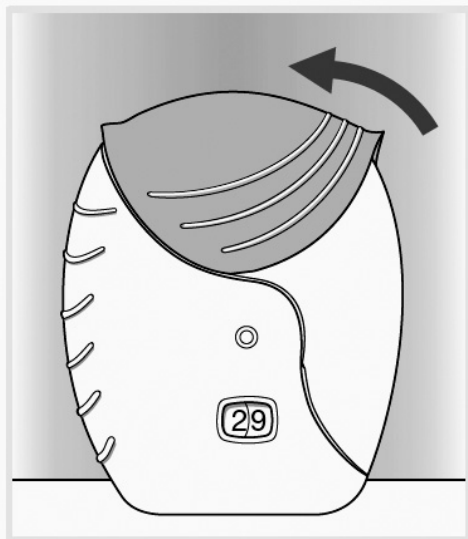
- Inhale de forma profunda, continua y larga. Mantenga el inhalado el tiempo que le sea posible (al menos de 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de su boca.
- Exhale lenta y suavemente.

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

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

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

- 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.

**RELVAR™ ELLIPTA™** son marcas comerciales del grupo de compañías de GlaxoSmithKline.

**RELVAR™ ELLIPTA™** fueron desarrollados en colaboración con Theravance, Inc.

© 2013 grupo de compañías de GlaxoSmithKline. Todos los derechos reservados.

Versión: GDS07/IP108

Fecha de expedición: 12 junio 2015



Theravance

