
TRELEGY ELLIPTA

Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada blíster contiene 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 (equivalente a 40mcg de trifrenatato de vilanterol). 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).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, pre-administrado.

DETALLES CLÍNICOS

Indicaciones

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada.

Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Dosificación y administración

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente.

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

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

Niños y adolescentes

CONFIDENCIAL

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante, debido a la indicación para este producto.

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 ningún ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática. Umeclidinio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase *Advertencias y precauciones, farmacocinética — Poblaciones de pacientes especiales*).

Contraindicaciones

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

El uso de Trelegy Ellipta no se ha estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta está destinado para el tratamiento de mantenimiento de EPOC. No debe utilizarse para aliviar síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben tratarse con un broncodilatador inhalado de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser

CONFIDENCIAL

potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas ej. fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase *Farmacocinética – Población de pacientes especiales*).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR por sus siglas en inglés).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase *Reacciones adversas*). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Ellipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Las interacciones medicamentosas 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.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueantes beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueantes, se deben considerar los beta bloqueantes cardioselectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueantes no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Ellipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas (véase *Farmacocinética*).

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

La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta₂ adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (véase *Reacciones adversas y Sobredosis*).

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Trelegy Ellipta sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (véase *Datos de seguridad preclínicos*).

Embarazo

CONFIDENCIAL

Existen datos insuficientes derivados del uso de Trelegy Eliipta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta₂ o corticosteroides (véase *Datos de seguridad preclínicos*).

Trelegy Eliipta debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta₂ se detectan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos y niños lactantes.

Se debe tomar una decisión respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia con Trelegy Eliipta considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No han existido estudios para investigar el efecto de Trelegy Eliipta sobre la capacidad de realizar tareas que requieran juicio, o capacidades motrices o cognitivas.

No se anticiparía un efecto perjudicial sobre dichas actividades a partir de la farmacología de las dosis de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de Trelegy Eliipta se basa en los datos de dos estudios clínicos de fase III (CTT116853 y CTT116855).

El primer estudio incluyó 911 pacientes con EPOC que recibieron dosis de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 24 semanas de los cuales 210 pacientes recibieron Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 52 semanas, con un comparador activo (estudio CTT116853). El segundo estudio incluyó 4,151 pacientes con EPOC que recibieron Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día hasta por 52 semanas, con dos comparadores activos (estudio CTT116855, IMPACT). A continuación, se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios.

Las reacciones adversas se enlistan a continuación por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

CONFIDENCIAL

Muy común:	≥1/10
Común:	≥1/100 a <1/10
Poco común:	≥1/1000 a <1/100
Rara:	≥1/10000 a <1/1000
Muy rara:	<1/10000

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección de vías respiratorias superiores <i>Bronquitis</i> Faringitis Rinitis <i>Sinusitis</i> Influenza Nasofaringitis <i>Candidiasis de boca y garganta</i> <i>Infección de las vías urinarias</i>	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	Poco común
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonía	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor de espalda	Común
	Fracturas	Poco común

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neumonía (véase *Advertencias y precauciones*)

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV₁ post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Ellipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron 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 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Ellipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV₁ post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Ellipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Ellipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Ellipta es comparable con aquella observada con 100/25 de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Datos posteriores a la comercialización

No disponible.

Sobredosis

No se encuentran disponibles datos derivados de los estudios clínicos relativos a sobredosis de Trelegy Ellipta.

Síntomas y signos

Una sobredosis de Trelegy Ellipta puede producir signos, síntomas o efectos adversos asociados con las acciones farmacológicas de los componentes individuales (*véase Advertencias y precauciones y Farmacodinamia*).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con Trelegy Ellipta. En caso de que se presente sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte con el monitoreo apropiado según sea necesario.

El bloqueo beta cardiosselectivo debe considerarse únicamente para los efectos de sobredosis profunda con vilanterol que sean preocupantes y no respondan a medidas de soporte. Los fármacos beta bloqueantes cardiosselectivos deben utilizarse con precaución en pacientes con una historia de broncoespasmo.

Un mayor control debe ser conforme a las indicaciones clínicas o a las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde se encuentre disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, incluyendo combinaciones triples con corticosteroides, código ATC: R03AL08.

Mecanismo de acción

El furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol representan tres clases de medicamentos: un corticosteroide sintético, un antagonista de los receptores muscarínicos de larga acción (también denominado LAMA o anticolinérgico) y un agonista de los receptores beta₂ de larga acción (LABA), respectivamente.

Furoato de fluticasona

El furoato de fluticasona es un corticosteroide con una potente actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual el furoato de fluticasona afecta los síntomas de EPOC. Los corticosteroides han demostrado tener un amplio rango de acciones en múltiples tipos de células (ej. eosinófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (ej. citosinas y quimiocinas) que participan en la inflamación.

Umeclidinio

El umeclidinio es un antagonista de los receptores pan-muscarínicos de larga acción (también denominados anticolinérgicos). El umeclidinio ejerce su actividad broncodilatadora al inhibir competitivamente la unión de la acetilcolina con los receptores colinérgicos muscarínicos en el músculo liso de las vías aéreas. Demuestra una lenta reversibilidad en el subtipo de receptor muscarínicos M₃ humano *in vitro* y una larga duración de acción *in vivo* cuando se administra directamente a los pulmones en los modelos preclínicos.

Vilanterol

Vilanterol es un LABA selectivo. Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los adrenoceptores beta₂, incluyendo vilanterol, son al menos en parte atribuibles a la estimulación de la adenilato ciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión de adenosina trifosfato (ATP) a adenosina monofosfato 3',5' cíclico (AMP cíclico). Los niveles elevados de AMP cíclico provocan la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de los mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de las células mastocitos.

Efectos farmacodinámicos

Efectos cardiovasculares

CONFIDENCIAL

El efecto de Trelegy Eliipta sobre el intervalo QT no se ha evaluado en un estudio detallado QT (TQT). Los estudios TQT para furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QT con dosis clínicas de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (véase a continuación).

El efecto de umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT se evaluó en un estudio de QT controlado con placebo y moxifloxacino que incluyó una administración una vez al día de 125/25 microgramos o 500/100 microgramos de umeclidinio/vilanterol por 10 días en 103 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima en las prolongaciones del intervalo QT (corregido usando el método de Fridericia, QTcF) del placebo después de la corrección inicial fue 4.3 (CI de 90%: 2.2, 6.4) milisegundos observada 10 minutos después de la administración con 125/25 microgramos de umeclidinio/vilanterol y 8.2 (CI de 90%: 6.2, 10.2) milisegundos 30 minutos después de la administración con 500/100 microgramos de umeclidinio/vilanterol. No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la prolongación del intervalo QT (corregido usando el método de Fridericia) con la dosis de 125/25 microgramos de umeclidinio/vilanterol. Además, no se observaron efectos clínicamente significativos de umeclidinio/vilanterol sobre el ritmo cardiaco en un monitoreo Holter de 24 horas en 281 pacientes que recibieron 125/25 microgramos de umeclidinio/vilanterol una vez al día por hasta 12 meses.

El efecto de furoato de fluticasona/vilanterol sobre el intervalo QT se evaluó en un estudio cruzado, doble ciego, de múltiples dosis, controlado con placebo y fármaco positivo en 85 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima (límite de confianza superior de 95%) en el QTcF a partir del placebo después de la corrección inicial fue 4.9 (7.5) milisegundos y 9.6 (12.2) milisegundos observada 30 minutos después de la dosificación con 200/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol y 800/100 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol, respectivamente. También se observó un incremento dependiente de la dosis en la frecuencia cardiaca. La media de la diferencia máxima (límite superior de confianza de 95%) en la frecuencia cardiaca a partir del placebo después de la corrección inicial fue 7.8 (9.4) latidos/min y 17.1 (18.7) latidos/min observada 10 minutos después de la dosificación con 200/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol y 800/100 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol, respectivamente.

No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc en la revisión de los ECG que tuvieron una lectura central de 911 sujetos con EPOC expuestos a Trelegy Eliipta por hasta 24 semanas o en el subconjunto de 210 sujetos expuestos por hasta 52 semanas.

Farmacocinética

Cuando se administraron furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol en combinación por vía inhalada 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 o como combinación de umeclidinio/vilanterol.

Se realizaron análisis PK de la población para furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en un subconjunto de 74 sujetos con EPOC a partir de un estudio de fase III. Los niveles

sistémicos de fármaco de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol después de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en un inhalador (combinación triple) se encontraron dentro del rango de los observados después de combinaciones dobles (furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol) así como también de inhaladores únicos individuales (furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol).

Absorción

Furoato de fluticasona

Después de la administración inhalada de Trelegy Ellipta 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 inhalación fue en promedio 15.2%, principalmente debido a la absorción de la porción inhalada de la dosis administrada 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 estable se alcanzó en 6 días con una acumulación de hasta 1.6 veces.

Umeclidinio

Después de la administración inhalada de Trelegy Ellipta 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 Trelegy Ellipta 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 medio fue de 661 litros. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en el plasma humano fue de >99.6%.

Umeclidinio

Después de la administración intravenosa de umeclidinio a sujetos sanos, el volumen de distribución medio fue 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 medio en estado estable fue 165 litros. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en el plasma humano fue en promedio 94%.

Metabolismo

Furoato de fluticasona

Los estudios *in vitro* mostraron que el furoato de fluticasona se metaboliza principalmente por la enzima P450 CYP3A4 y es un sustrato para el transportador de P-glicoproteína (P-gp). El furoato de fluticasona se metaboliza principalmente a través de hidrólisis del grupo S-fluorometil carbotioato a los metabolitos con una actividad de corticosteroides significativamente reducida. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Umeclidinio

Los estudios *in vitro* mostraron que umeclidinio se metaboliza principalmente por CYP2D6 y es un sustrato para el transportador de P-gp. Las vías metabólicas primarias para umeclidinio son oxidación (hidroxilación, O-desalquilación) seguida de conjugación (glucuronidación, etc.), lo que resulta en un rango de metabolitos ya sea con una actividad farmacológica reducida o para la cual la actividad farmacológica no se ha establecido. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Vilanterol

Los estudios *in vitro* mostraron que el vilanterol se metaboliza principalmente por medio de CYP3A4 y es un sustrato para el transportador de P-gp. Las vías metabólicas primarias son O-desalquilación a un rango de metabolitos con una actividad significativamente reducida beta₁ y beta₂ agonista. Los perfiles metabólicos plasmáticos después de la administración oral de vilanterol en un estudio radiomarcado humano fueron consistentes con un alto metabolismo de primer paso. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Interacciones medicamentosas

Se realizó un estudio de dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25 microgramos) y ketoconazol (400 miligramos, un fuerte inhibidor de CYP3A4 e inhibidor de Pgp). La coadministración incrementó el valor medio de la AUC₍₀₋₂₄₎ y C_{máx} del furoato de fluticasona en 36% y 33%, respectivamente. El incremento en la exposición a furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada de cortisol sérico de 0-24 horas. La coadministración incrementó las medias de AUC_(0-t) y C_{máx} de vilanterol en 65% y 22%, respectivamente. El incremento en la exposición al vilanterol no se asoció con un incremento en los efectos sistémicos relacionados a los agonistas beta en la frecuencia cardiaca o el potasio sanguíneo.

El furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son sustratos de la P-gp. Un estudio de interacción medicamentosa de dosis repetidas realizado en sujetos sanos que recibieron umeclidinio/vilanterol o umeclidinio, y el inhibidor de P-gp y el inhibidor moderado de CYP3A4 verapamilo (240 miligramos), no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vilanterol o umeclidinio.

El efecto de un genotipo metabolizador deficiente de CYP2D6 sobre la farmacocinética en estado estable de umeclidinio se evaluó en voluntarios sanos (metabolizadores normales de CYP2D6 y metabolizadores deficientes de CYP2D6). No se observó ninguna diferencia clínicamente importante en la exposición sistémica a umeclidinio (500 microgramos lo cual es ocho veces mayor que la dosis terapéutica) después de una dosificación inhalada diaria repetida en sujetos metabolizadores normales y deficientes de la CYP2D6.

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

Raza

En sujetos con EPOC, los estimados de AUC₍₀₋₂₄₎ de furoato de fluticasona para sujetos del este de Asia, japoneses y del sureste de Asia (13% a 14% sujetos) fueron en promedio 23%

a 30% mayores en comparación con los sujetos caucásicos. No obstante, no hubo ninguna evidencia de una mayor exposición sistémica en esta población que se asociara con un mayor efecto sobre la excreción de cortisol urinario de 24 horas. No hubo ningún efecto de la raza sobre la farmacocinética de umeclidinio o vilanterol en los sujetos con EPOC.

Pacientes de edad avanzada

En estudios con furoato de fluticasona/vilanterol, no hubo evidencia de que la edad afectara la PK de furoato de fluticasona en sujetos con EPOC, aunque hubo un incremento (37%) en el AUC₍₀₋₂₄₎ de vilanterol sobre el rango de edad observado de 41 a 84 años. Para un sujeto de edad avanzada (de 84 años de edad) con un bajo peso corporal (35 kg) se pronostica que el AUC₍₀₋₂₄₎ de vilanterol sea 35% mayor que el estimado poblacional (sujeto con EPOC de 60 años y peso corporal de 70 kg), mientras que se pronostica que la C_{máx} no resulte alterada. No es probable que estas diferencias sean de relevancia clínica.

Un análisis de la farmacocinética poblacional de los pacientes con EPOC tratados con umeclidinio/vilanterol mostró que las farmacocinéticas de umeclidinio y vilanterol fueron similares entre los pacientes con EPOC de una edad de 65 años y más y aquellos menores a 65 años de edad.

Insuficiencia renal

Trelegy Ellipta no se ha evaluado en sujetos con insuficiencia renal. No obstante, se han realizado estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol.

Un estudio de farmacología clínica de furoato de fluticasona/vilanterol mostró que la insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) no resultó en una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol o en unos efectos sistémicos más notorios de los corticosteroides o los agonistas beta₂ en comparación con los sujetos sanos.

Un estudio en sujetos con insuficiencia renal severa que fueron administrados con umeclidinio/vilanterol no mostró ninguna evidencia de un incremento en la exposición sistémica ya sea a umeclidinio o vilanterol (C_{máx} y AUC). Se realizaron estudios de unión a proteínas *in vitro* entre los sujetos con insuficiencia renal severa y voluntarios sanos y no se observó ninguna evidencia clínicamente significativa de una unión proteica alterada.

No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Trelegy Ellipta no se ha evaluado en sujetos con insuficiencia hepática. No obstante, se han realizado estudios con furoato de fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol.

Después de la dosificación repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 días, hubo un incremento en la exposición sistémica de furoato de fluticasona (hasta de tres veces conforme a la medición del AUC₍₀₋₂₄₎) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El incremento en la exposición sistémica de furoato de fluticasona (200/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol) en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) se asoció con una reducción promedio

de 34% en el cortisol sérico en comparación con los sujetos sanos. En sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) que recibieron 100/12.5 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol no hubo ninguna reducción en el cortisol sérico (incremento de 10% en el cortisol sérico).

Después de la dosificación repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 días, no hubo un incremento significativo en la exposición sistémica al vilanterol ($C_{\text{máx}}$ y AUC) en los sujetos con insuficiencia hepática ligera, moderada o severa (Child-Pugh A, B o C).

No hubo efectos clínicamente relevantes de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos sistémicos beta adrenérgicos (frecuencia cardiaca o potasio sérico) en los sujetos con insuficiencia hepática ligera o moderada (vilanterol, 25 microgramos) o con insuficiencia hepática severa (vilanterol, 12.5 microgramos) en comparación con los sujetos sanos.

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada no mostraron evidencia de un incremento en la exposición sistémica ya sea a umeclidinio o vilanterol ($C_{\text{máx}}$ y AUC). Se realizaron estudios de unión proteica *in vitro* entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos, y no se observó ninguna evidencia clínicamente significativa de unión proteica alterada.

Umeclidinio no se ha evaluado en sujetos con insuficiencia hepática severa.

Otras características de los pacientes

Los análisis farmacocinéticos de la población en sujetos con EPOC tratados con furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol mostraron que no se requiere un ajuste de la dosis para furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol con base en el efecto del género, el peso o el índice de masa corporal. En términos de otras características de los pacientes, un estudio en sujetos con metabolismo deficiente de CYP2D6 no mostró ninguna evidencia de un efecto clínicamente significativo de polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a umeclidinio.

Estudios clínicos

Estudio 1

La eficacia de Trelegy Ellipta (100/62.5/25 microgramos de FF/UMEC/VI) administrado como un tratamiento una vez al día en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC se ha evaluado en un estudio de 24 semanas controlado con fármaco activo con una extensión de hasta 52 semanas en un subconjunto de pacientes (estudio CTT116853).

Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos administrado una vez al día demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función pulmonar (definido por el cambio a partir del valor mínimo inicial de FEV₁ en la Semana 24; criterio de valoración coprimario) en comparación con 400/12 microgramos de budesonida/formoterol (BUD/FOR) administrados dos veces al día (véase la *Tabla 2*). Los efectos broncodilatadores con Trelegy Ellipta fueron evidentes en el primer día del tratamiento y se mantuvieron durante el periodo de tratamiento de 24 semanas.

CONFIDENCIAL

Trelegy Ellipta demostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con BUD/FOR en la Semana 24 para la Calidad de Vida relacionada a la salud (HRQoL) medida por la puntuación total (criterio de valoración coprimario) del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ), el análisis de sujetos respondedores al SGRQ, la puntuación de la Prueba de evaluación de EPOC (CAT) y el análisis de los sujetos respondedores al CAT y también para síntomas respiratorios medidos utilizando la puntuación de Evaluación de Síntomas Respiratorios en EPOC (E-RSTM: EPOC) y las puntuaciones de las subescalas durante las Semanas 21-24, la dificultad respiratoria medida usando la puntuación focal del Índice de Disnea Transicional (TDI) en la Semana 24, y el uso de medicamento de rescate medido por el número medio de ocasiones por día durante las Semanas 1-24 (véase la *Tabla 2*).

Trelegy Ellipta demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas (es decir, que requieren tratamiento con antibióticos o corticosteroides u hospitalización; extrapolado a partir de los datos hasta la Semana 24) en comparación con BUD/FOR. Se observó una reducción en el riesgo de una exacerbación moderada/severa con Trelegy Ellipta en comparación con BUD/FOR (con base en el análisis del tiempo para la primera exacerbación) (véase la *Tabla 2*).

CONFIDENCIAL

Tabla 2. Criterios de valoración de eficacia claves hasta la Semana 24 (Estudio CTT11685)				
	Trelegy Elíptica FF/UMEC/VI 100/62.5/25 mcg OD (n= 911)	BUD/FOR 400/12 mcg BID (n=899)	Comparación con BUD/FOR	
			Diferencia de los tratamientos (CI de 95%) valor p	Relación del tratamiento (CI de 95%) valor p
FEV1 mínimo (L) en la Semana 24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE) ^{a, e}	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 (0.148, 0.194) p<0.001	-
Puntuación total del SGRQ en la Semana 24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE) ^{a, f}	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) p<0.001	-
Sujetos con respuesta de acuerdo con la Puntuación total del SGRQ en la Semana 24, % ^{f, h}	50%	41%	-	1.41 ^b (1.16, 1.70) p<0.001
Tasa anual de exacerbación moderada/severa de EPOC en tratamiento (con base en los datos hasta la Semana 24)	0.22	0.34	-	0.65 ^c (0.49, 0.86) p=0.002
Incidencia de exacerbación moderada/severa de EPOC hasta la Semana 24, %	10%	14%	-	0.67 ^d (0.52, 0.88) p=0.004
Puntuación total de E-RS: EPOC durante las Semanas 21-24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE) ^g	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 (-1.79, -0.91) p<0.001	-
Sujetos con respuesta de acuerdo con la Puntuación total de E-RS: EPOC durante las Semanas 21-24, % ^{g, h}	47%	37%	-	1.59 ^b (1.30, 1.94) p<0.001
Puntuación focal de TDI en la Semana 24, media de LS (SE) ^f	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) p< 0.001	-
Sujetos con respuesta de acuerdo con la puntuación focal del TDI en la Semana 24, % ^{f, h}	61%	51%	-	1.61 ^b (1.33, 1.95) p<0.001
Porcentaje de actividad diaria de días con una puntuación de 2 (capaz de realizar más actividades de lo usual) durante las Semanas 1-24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE)	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) p=0.817	-
Número medio de ocasiones de uso de medicamento de rescate por día durante las Semanas 1-24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) p<0.001	-
Puntuación CAT en la Semana 24, media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE) ^f	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-0.9 (-1.4, -0.4) p<0.001	-
Sujetos con respuesta de acuerdo con la Puntuación CAT en la Semana 24, % ^h	53%	45%	-	1.44 ^b (1.19, 1.75) p<0.001

CONFIDENCIAL

BID=dos veces al día; BUD=budesonida; FOR=formoterol; CI= intervalo de confianza; FEV₁= volumen espiratorio forzado en 1 segundo; L= litros; LS= mínimos cuadrados; mcg= microgramos; n= número en la población con intención de tratar; OD= una vez al día; SE= error estándar; SGRQ=Cuestionario Respiratorio de St. George; CAT=Prueba de evaluación de EPOC; E-RS=Evaluación de Síntomas Respiratorios; TDI= Índice de Disnea Transicional.

^a Criterios de valoración coprimarios

^b Índice de probabilidad. ^c Relación de incidencia. ^d Índice de riesgo con base en el análisis del tiempo para el primer evento

^e Diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también observada en las Semanas 2, 4 y 12

^f Diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también observada en la Semana 4

^g Diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también observada durante cada periodo de 4 semanas a lo largo de la duración del estudio

^h La respuesta se definió como una reducción de ≥ 4 unidades desde el valor inicial para SGRQ, una reducción de ≥ 2 unidades desde la situación inicial para la puntuación total de E-RS y para CAT y una puntuación ≥ 1 unidad para TDI

La función pulmonar, el HRQoL, los síntomas y los resultados de las exacerbaciones hasta 52 semanas de tratamiento en un subconjunto de pacientes (n=430) fueron consistentes con los resultados hasta 24 semanas.

Estudio 2

La eficacia a largo plazo de Trelegy Ellipta (100/62.5/25 microgramos de FF/UMEC/VI) administrado una vez al día en pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores se ha evaluado en un estudio controlado con activo de 52 semanas en comparación con la combinación de dosis fija de furoato de fluticasona/vilanterol (100/25 microgramos de FF/VI) y umeclidinio/vilanterol (62.5/25 microgramos de UMEC/VI) (aleatorización 2:2:1) (estudio CTT116855, IMPACT).

Los pacientes tratados con Trelegy Ellipta demostraron una reducción estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento (criterio de valoración primario) en comparación con FF/VI y en comparación con UMEC/VI. Véase los resultados del criterio de valoración de eficacia en la Tabla 3.

CONFIDENCIAL

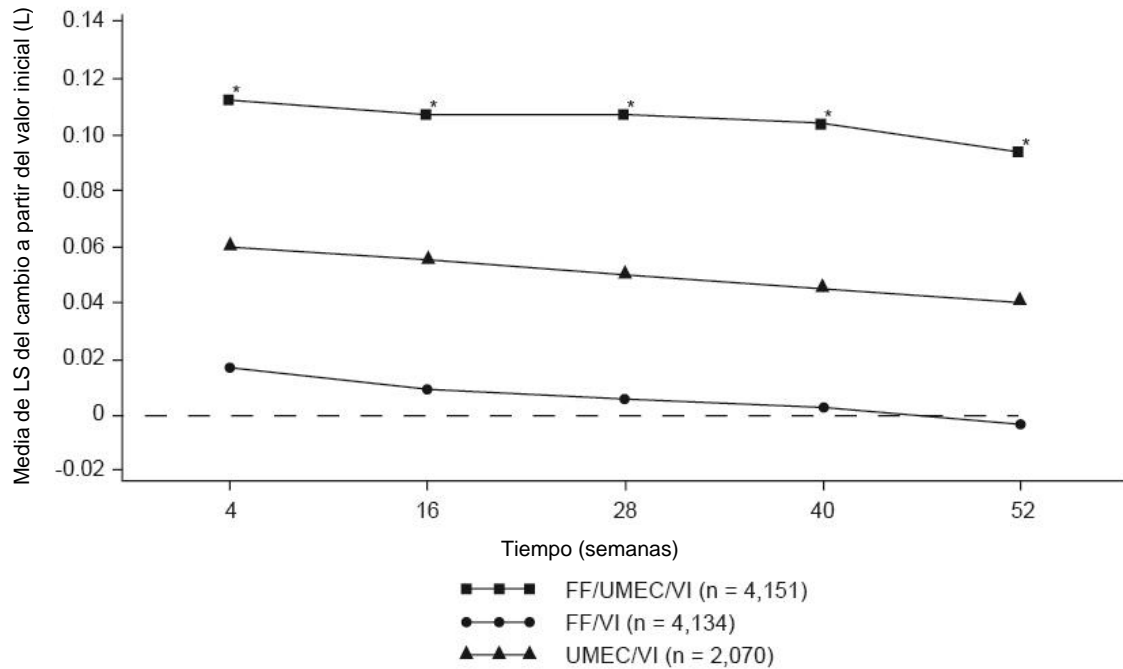
Tabla 3. Criterios de valoración clave de eficacia (Estudio CTT116855)

	Trelegy Eliipta FF/UMEC/VI (n = 4,151)	FF/VI (n = 4,134)	UMEC/VI (n = 2,070)	Trelegy Eliipta FF/UMEC/VI vs. FF/VI	Trelegy Eliipta FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
<i>Tasa de exacerbaciones moderadas/severas^a</i>					
Exacerbaciones al año	0.91	1.07	1.21		
Reducción en la tasa (%)				15%	25%
CI del 95%				10, 20	19, 30
valor p				p<0.001	p<0.001
<i>Tiempo hasta la primera exacerbación moderada/severa</i>					
Pacientes con un evento (%)	47%	49%	50%		
Reducción en el riesgo (%)				14.8%	16.0%
CI del 95%				9.3, 19.9	9.4, 22.1
valor p				p<0.001	p<0.001
<i>Tasa de exacerbaciones severas</i>					
Exacerbaciones al año	0.13	0.15	0.19		
Reducción en la tasa (%)				13%	34%
CI del 95%				-1, 24	22, 44
valor p				p=0.064	p<0.001
<i>FEV₁ valle (L) en la semana 52</i>					
Media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE)	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)		
Diferencia entre tratamientos				0.097	0.054
CI del 95%				0.085, 0.109	0.039, 0.069
valor p				p<0.001	p<0.001
<i>Puntuación total del SGRQ en la Semana 52</i>					
Media de LS del cambio a partir del valor inicial (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)		
Diferencia entre tratamientos				-1.8	-1.8
CI del 95%				-2.4, -1.1	-2.6, -1.0
valor p				p<0.001	p<0.001
<i>Sujetos con respuesta de acuerdo con la Puntuación total del SGRQ en la Semana 24</i>					
Sujetos con respuesta ^b (%)	42%	34%	34%		
Índice de probabilidad				1.41	1.41
CI del 95%				1.29, 1.55	1.26, 1.57
valor p				p<0.001	p<0.001
CI=intervalo de confianza; FEV ₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; L=litros; LS=mínimos cuadrados; n= número en la población con intención de tratar; SE=error estándar; SGRQ= Cuestionario Respiratorio de St. George.					
^a Criterio de valoración primario					
^b Definido como una puntuación total del SGRQ de 4 unidades debajo del valor inicial o inferior					

CONFIDENCIAL

Los efectos de la función pulmonar (cambio desde la línea base de FEV₁) de Trelegy Ellipta en comparación con FF/VI y UMEC/VI para FEV₁ valle se observaron en todos los momentos de valoración a lo largo del estudio de 52 semanas (véase la Figura 1).

Figura 1. Media de mínimos cuadrados (LS) del cambio a partir de la línea base en el punto más bajo FEV₁ (L)



*p<0.001 frente a FF/VI y p<0.001 frente a UMEC/VI

La reducción del número medio de ocasiones/día del uso del medicamento de rescate de agonista beta₂ y el porcentaje de periodos de 24 horas sin necesidad de medicamento de rescate fue estadísticamente significativo en pacientes que recibieron Trelegy Ellipta en comparación con FF/VI o UMEC/VI en las semanas 49 a 52 (véase la Tabla 4) y estas diferencias se observaron en el transcurso del estudio de 52 semanas.

Los pacientes que recibieron Trelegy Ellipta tuvieron estadísticamente una reducción significativamente mayor en el número de veces que despertaron durante la noche debido a síntomas de EPOC en comparación con FF/VI o UMEC/VI en las semanas 49 a 52 (véase la Tabla 4) y estas diferencias se observaron durante el transcurso del estudio de 52 semanas para UMEC/VI y para la mayoría de los momentos de valoración para FF/VI.

Tabla 4. Otros criterios de valoración (Estudio CTT116855)

	Trelegy Elipta FF/UMEC/VI (n = 4,151)	FF/VI (n = 4,134)	UMEC/VI (n = 2,070)	Trelegy Elipta FF/UMEC/VI vs. FF/VI	Trelegy Elipta FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
<i>Media del número de ocasiones/día de uso de medicamento de rescate en las semanas 49 a 52</i>					
<i>Media de LS del cambio a partir el valor inicial (SE)</i>	0.16 (0.031)	0.44 (0.032)	0.46 (0.045)		
<i>Diferencia entre tratamientos CI del 95% valor p</i>				-0.28 -0.37, -0.19 p<0.001	-0.30 -0.41, -0.19 p<0.001
<i>Porcentaje de periodos de 24 horas sin necesidad de medicamento de rescate en las semanas 49 a 52</i>					
<i>Media de LS del cambio a partir el valor inicial (SE)</i>	-1.9 (0.61)	-7.1 (0.62)	-6.3 (0.89)		
<i>Diferencia entre tratamientos CI del 95% valor p</i>				5.2 3.5, 6.9 p<0.001	4.4 2.3, 6.5 p<0.001
<i>Despertares nocturnos debidos a síntomas de EPOC en las semanas 49 a 52</i>					
<i>Media de LS del cambio a partir el valor inicial (SE)</i>	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)		
<i>Diferencia entre tratamientos CI del 95% valor p</i>				-0.05 -0.08, -0.01 p=0.005	-0.10 -0.14, -0.05 p<0.001
<i>CI=intervalo de confianza; LS=mínimos cuadrados; n= número en la población con intención de tratar; SE=error estándar.</i>					

El tratamiento con Trelegy Elipta demostró una mejoría clínicamente significativa de -2.0 puntos en la Prueba de evaluación de EPOC (CAT) a partir del valor inicial en la semana 52. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en comparación con FF/VI (-0.5; CI del 95%: -0.8, -0.2; p<0.001) y con UMEC/VI (-0.4; CI del 95%: -0.8, -0.1; p=0.021). La tasa de sujetos con respuesta en CAT (definida como 2 unidades por debajo del valor inicial o inferior) en la semana 52 fue estadística y significativamente mayor en los pacientes tratados con Trelegy Elipta (42%) en comparación con FF/VI (37%; índice de probabilidad 1.24; CI del 95%: 1.14, 1.36; p<0.001) y con UMEC/VI (36%; índice de probabilidad 1.28; CI del 95%: 1.15, 1.43; p<0.001).

La dificultad respiratoria, medida usando la puntuación focal del Índice de Disnea Transicional (TDI) en la semana 52, se midió en un subconjunto de pacientes (N = 5,058 de 10 países: Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, Alemania, Países Bajos, Polonia, España, Reino Unido, Estados Unidos). El tratamiento con Trelegy Elipta (n = 2,029) demostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con FF/VI (n = 2,014), media de LS de la puntuación focal del TDI de 0.98 y 0.71, respectivamente, una diferencia de 0.27 (CI del 95%: 0.04, 0.49; p=0.020). No se observó un efecto estadísticamente significativo entre Trelegy Elipta y UMEC/VI (n = 1,015), media de LS de la puntuación focal del TDI de 0.98 y 0.89, respectivamente, una diferencia de 0.09 (CI del 95%: -0.19, 0.37; p=0.522). La proporción de sujetos con respuesta mediante TDI

(definida como al menos 1 unidad) fue estadística y significativamente mayor para Trelegy Ellipta (36%) en comparación con FF/VI (29%; índice de probabilidad 1.36; CI del 95%: 1.19, 1.55; $p < 0.001$) y UMEC/VI (30%; índice de probabilidad 1.33; CI del 95%: 1.13, 1.57; $p < 0.001$) en la semana 52.

Otros estudios que respaldan la eficacia

Umeclidinio con furoato de fluticasona/vilanterol

En dos estudios de 12 semanas, controlados con placebo (200109 y 200110), la suma de umeclidinio (62.5 microgramos) a furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) (100/25 microgramos) una vez al día en pacientes adultos con un diagnóstico clínico de EPOC, resultó en mejorías estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el criterio de valoración primario de FEV1 mínimo en el Día 85 en comparación con el placebo más FF/VI (124 ml [CI de 95%: 93, 154, $p < 0.001$] en el estudio 200109 y 122 ml [CI de 95%: 91, 152, $p < 0.001$] en el estudio 200110).

Estudios de 12 meses con furoato de fluticasona/vilanterol

Dos estudios de 52 semanas, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos (HZC102970 y HZC102871) compararon la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas en pacientes adultos con un diagnóstico clínico de EPOC, tratados con FF/VI o con vilanterol una vez al día. Los resultados de un análisis integrado de ambos estudios mostraron que el tratamiento con 100/25 microgramos de FF/VI una vez al día resultó en una reducción de 27% en la tasa anual de exacerbaciones de EPOC moderada/severa en comparación con vilanterol (CI de 95%: 16, 37, $p < 0.001$). Las reducciones en el riesgo de exacerbación moderada/severa (con base en el análisis del tiempo para la primera exacerbación) y la tasa de exacerbaciones que requirieron uso de corticosteroides también se observaron con 100/25 microgramos de FF/VI una vez al día en comparación con vilanterol.

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.

Carcinogénesis/mutagénesis

El furoato de fluticasona no fue genotóxico en un conjunto de estudios estándar y no fue carcinogénico en los estudios de inhalación de por vida en ratas o ratones con exposiciones AUC similares a aquellas en los humanos que recibieron 100 microgramos de furoato de fluticasona.

El umeclidinio no fue genotóxico en un conjunto de estudios estándar y no fue carcinogénico en estudios de inhalación de por vida en ratones o ratas a exposiciones ≥ 24

o \geq 20 veces la exposición clínica humana a 62.5 microgramos de umeclidinio, con base en el AUC, respectivamente.

Los estudios de toxicidad genética indican que el vilanterol no representa un riesgo genotóxico para los humanos. Consistente con los hallazgos para otros beta₂ agonistas, en los estudios de inhalación de por vida, el vilanterol causó efectos proliferativos en las ratas hembra y el tracto reproductivo de los ratones y de la glándula pituitaria en ratas. No hubo ningún incremento en la incidencia tumoral en ratas o ratones con exposiciones 0.5 o 12 veces, respectivamente, la exposición clínica humana de vilanterol a 25 microgramos con base en el 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.

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 8 veces la exposición clínica humana a 100 microgramos, con base en el AUC. El furoato de fluticasona no tuvo ningún efecto adverso sobre el desarrollo pre o postnatal en ratas.

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 73 veces la exposición clínica humana a 62.5 microgramos de umeclidinio, con base en el AUC).

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 34 veces la exposición clínica humana a 25 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

CONFIDENCIAL

Después del retiro de la charola, el producto puede almacenarse por un periodo máximo de:

1 mes.

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 charola.

Precauciones especiales de almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se indican en el empaque.

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

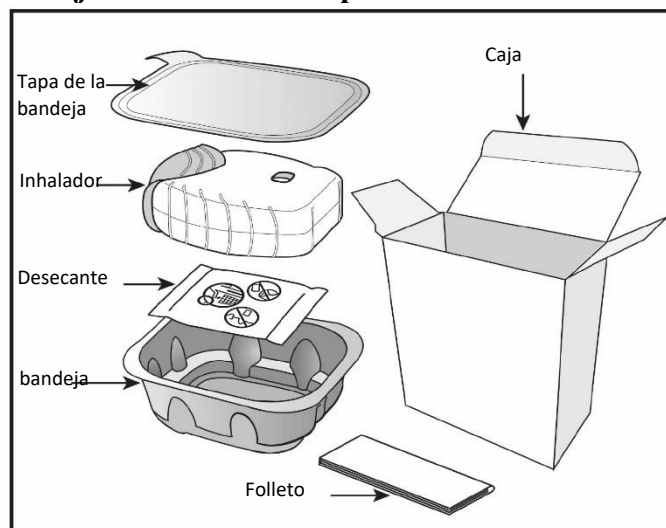
El inhalador plástico de Ellipta consiste en un cuerpo de color gris claro, con una tapa para la boquilla de color beige y un contador de dosis, empacado en una charola laminada que contiene un sobre de desecante. La charola está sellada con una cubierta desprendible.

El inhalador contiene dos tiras de 14 o 30 blísteres distribuidos de forma regular, los cuales contienen cada uno un polvo blanco.

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



El inhalador está empacado en una charola. **No abra la charola hasta que esté listo para inhalar la dosis de su medicina.** Cuando esté listo para utilizar su inhalador, retire la tapa

CONFIDENCIAL

para abrir la charola. La charola 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 charola sellada, estará en la posición de “cerrado”. **No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis de la medicina.**

La fecha "Deseche el" es 1 mes a partir de la fecha en la que abre la charola 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.

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.

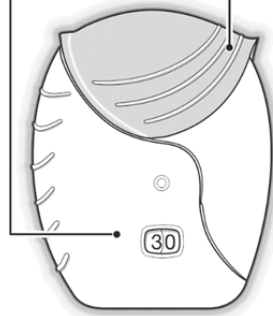
Después de que haya utilizado la última dosis, **la mitad del contador de dosis se pone de color rojo y se ve el número 0.**

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

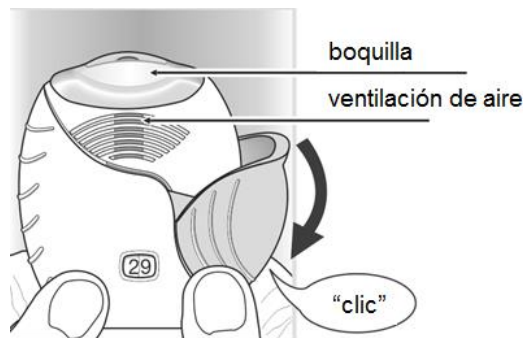


b) Prepare una dosis

Espera 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.

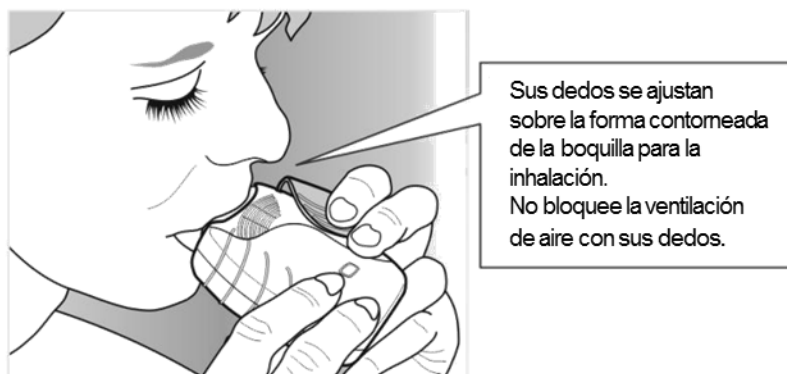
- **Si el contador de dosis no disminuye cuando escuche “clic”, el inhalador no suministrará la medicina. Llévelo de vuelta a su farmacéutico para una consulta.**
- **No agite el inhalador en ningún momento.**

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.



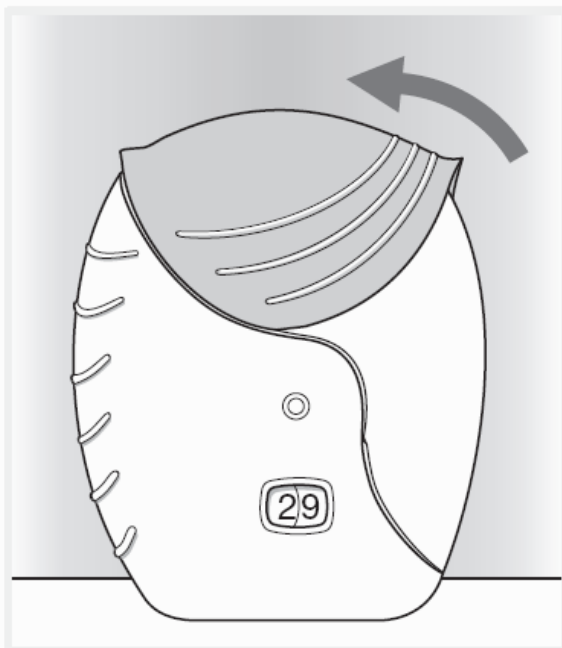
- **Tome una inhalación larga, firme y profunda. Sostenga la respiración tanto como sea posible (al menos 3-4 segundos).**
- **Retire el inhalador de su boca.**
- **Exhale lenta y suavemente.**

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.

Venta con fórmula médica

Información exclusiva para Colombia

TRELEGY ELLIPTA 100 mcg/62,5mcg /25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Registro Sanitario No: INVIMA 2019M-0019227

Presentaciones:

Comercial:

Blíster doble de foil laminado con 30 dosis contenido en un inhalador para administración vía inhalación oral, que se encuentra en un empaque secundario que consta de una bandeja de polipropileno sellada con foil laminado conteniendo silica gel como desecante, la cual se encuentra en una caja.

Muestra médica:

Blíster doble de foil laminado con 30 dosis contenido en un inhalador para administración vía inhalación oral, que se encuentra en un empaque secundario que consta de una bandeja de polipropileno sellada con foil laminado conteniendo silica gel como desecante, la cual se encuentra en una caja.

Número de versión: GDS05/IP105

Fecha de publicación: 30 marzo 2018

TRELEGY y ELLIPTA son propiedad de o tienen licencia del grupo de compañías de GSK.

TRELEGY ELLIPTA se desarrolló en colaboración con Innoviva, Inc.