

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22
POLVO PARA INHALACIÓN ORAL
Furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esto corresponde a la dosis pre-administrada de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato). 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 trifenatato).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, pre-administrado.

DETALLES CLÍNICOS

INDICACIONES

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

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Posología

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL de 92/55/22 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

Niños y adolescentes

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. **Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.** Umeclidinio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase *Advertencias y precauciones, farmacocinética — Poblaciones de pacientes especiales*).

CONTRAINDICACIONES

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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

El uso de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL no se ha estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Exacerbaciones

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL está dirigido al 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 revisar a los pacientes.

Los pacientes no deben suspender la terapia con FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 en la sibilancia después de la dosificación y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con FLUTICASONA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 cardíacas 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, FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase *Farmacocinética – Población de pacientes especiales*).

Efectos de los corticosteroides sistémicos

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 (HHA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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, FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. **Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho para que dejen de utilizar FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL y contacten inmediatamente con su médico si presentan alguno de estos signos o síntomas.**

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 recibieron FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL (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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

Hipocaliemia

Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, lo que puede potencialmente producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico es por lo general transitoria, sin que se requiera suplementarlo. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se ha observado en los estudios clínicos con FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia. Se debe tener precaución cuando se administra FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocaliemia

Hiper glucemia

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

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

Interacción con inhibidores de CYP3A4

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

Interacción con inhibidores del CYP2D6/polimorfismo del CYP2D6

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

Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

Hipocaliemia

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

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

La coadministración de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (véase *Datos de seguridad preclínicos*).

Embarazo

Existen datos insuficientes derivados del uso de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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*).

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado 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 humana. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta₂ se detectan en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos en lactancia/lactantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

Se debe tomar una decisión respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia con FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No han existido estudios para investigar el efecto de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL se basa en los datos de 911 pacientes con EPOC que recibieron dosis de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 24 semanas de los cuales 210 pacientes recibieron FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL de 100/62.5/25 microgramos una vez al día por hasta 52 semanas, durante un estudio clínico de fase III con un comparador activo (estudio CTT116853).

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía Infección de vías respiratorias superiores Faringitis Rinitis Influenza Nasofaringitis	Común
	Candidiasis de boca y garganta Infección viral de las vías respiratorias	Poco común
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
Trastornos cardiacos	Taquiarritmia supraventricular Taquicardia Fibrilación auricular	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaríngeo	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 1810 pacientes con EPOC avanzada (media de la selección de VEF1 posterior a broncodilatador de 45% de lo predicho, DS 13%), 65% de los cuales tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso al estudio, hubo una mayor incidencia de eventos de neumonía notificada hasta 24 semanas en pacientes que recibieron FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). La neumonía que requirió hospitalización se presentó en 1% de los pacientes que recibieron FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL. En el subconjunto de 430 sujetos tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados tanto en el grupo de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL como de budesonida/formoterol igualó 2%. La incidencia de eventos de neumonía con FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL es comparable con aquella observada en el grupo de 100/25 de FF/VI de los estudios clínicos de FF/VI en EPOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

Datos posteriores a la comercialización

No disponible.

SOBREDOSIS

No se encuentran disponibles datos derivados de los estudios clínicos relativos a sobredosis de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL.

Síntomas y signos

Una sobredosis de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL. 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 bloqueadores 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: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidos 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. citoquinas y quimioquinas) que participan en la inflamación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 ciclasa 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 mastoides.

Efectos farmacodinámicos**Efectos cardiovasculares**

El efecto de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL sobre el intervalo QT no se ha evaluado en un estudio detallado del intervalo QT (TQT). Los estudios TQT para FF/VI y UMEC/VI no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QT con dosis clínicas de FF, UMEC y VI (véase a continuación).

El efecto del 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 a 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 a 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 del 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FF/UMEC/VI en un subconjunto de 74 sujetos con EPOC a partir del estudio de fase III. Los niveles sistémicos de fármaco de FF, UMEC y VI después de FF/UMEC/VI en un inhalador (combinación triple) se encontraron dentro del rango de los observados después de combinaciones dobles (FF/VI y UMEC/VI) así como también de inhaladores únicos individuales (FF, UMEC y VI).

Absorción

Furoato de fluticasona

Después de la administración inhalada de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL en sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL en sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL en sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ de vilanterol ocurrió a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 la enzima P450 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 (13-14% 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

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en los sujetos con insuficiencia hepática leve, 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

La eficacia de FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL (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 sujetos (CTT116853).

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL de 100/62.5/25 microgramos administrado una vez al día demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función pulmonar (como lo define 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL fueron evidentes en el primer día del tratamiento y se mantuvieron durante el periodo de tratamiento de 24 semanas.

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 con respuesta de SGRQ, la puntuación de la Prueba de evaluación de EPOC (CAT) y el análisis de los sujetos con respuesta de CAT y también para síntomas respiratorios medidos utilizando la puntuación de Evaluación de Síntomas Respiratorios en EPOC (E-RS™: 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*).

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 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 FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL en comparación con BUD/FOR (con base en el análisis del tiempo para la primera exacerbación) (véase la *Tabla 2*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

Tabla 2. Criterios de valoración de eficacia claves hasta la Semana 24 (Estudio CTT116853)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

Estudio CTT116853	FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTE ROL FF/UMEC/VI 100/62.5/25 mcg OD (n= 911)	BUD/FO R 400/12 mcg BID (n=899)	Comparación con BUD/FOR	
			Diferencia de los tratamient os (IC de 95%) valor p	Relación del tratamient o (IC de 95%) valor p
VEF1 pre-dosis (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 a 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/seve ra 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/seve ra de EPOC hasta la Semana 24, %	10%	14%	-	0.67 ^d (0.52, 0.88) p=0.004

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 a 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 a 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	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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 a la Puntuación CAT en la Semana 24, % ^h	53%	45%	-	1.44 ^b (1.19, 1.75) p<0.001
<p>^a Criterios de valoración coprimarios</p> <p>^b Cociente de probabilidades. ^c Relación de incidencia. ^d Índice de riesgo con base en el análisis del tiempo para el primer evento</p> <p>^e Diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también observada en las Semanas 2, 4 y 12</p> <p>^f Diferencia entre los tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR también observada en la Semana 4</p> <p>^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</p> <p>^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</p> <p>Abreviaturas: BID=dos veces al día; BUD=budesonida; FOR=formoterol; IC= intervalo de confianza; VEF₁= 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; SD= desviación estándar; 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.</p>				

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.

Estudios de eficacia de respaldo

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

EPOC, resultó en mejorías estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el criterio de valoración primario de VEF1 pre-dosis 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 (IC 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 ≥ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

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

6 semanas **en uso, Almacenado a no más de 30°C**

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

Precauciones especiales de almacenamiento

24 meses, Almacenado a no más de 25°C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

Naturaleza y contenido del envase

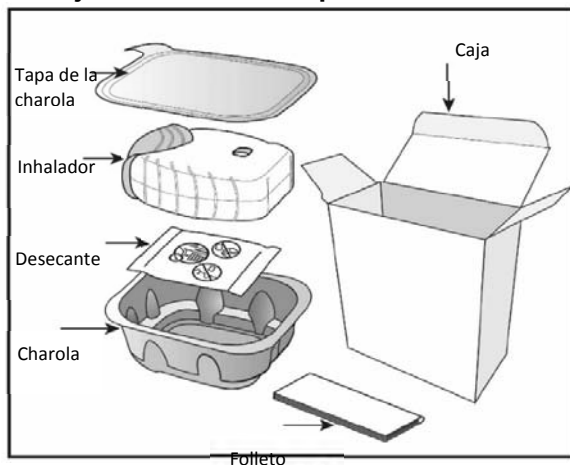
El inhalador plástico de Ellipta consiste en un cuerpo de color gris claro, con una tapa para la boquilla de color beige y un contador de dosis, empacado en una bandeja laminada que contiene un sobre de desecante. La bandeja está sellada con una cubierta desprendible.

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

Instrucciones de uso/manejo

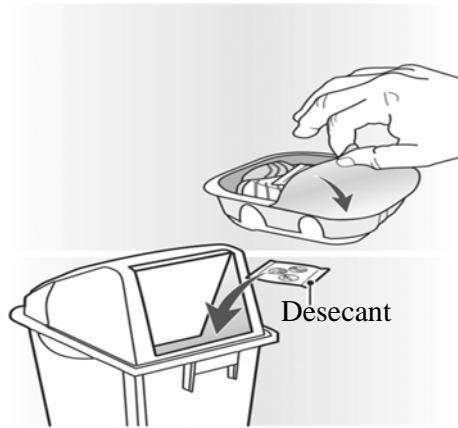
Cuando se usa por primera vez el inhalador Ellipta no necesita verificar que esté funcionando de forma apropiada y no necesita prepararlo para su uso en ninguna forma especial. Únicamente siga las instrucciones a continuación.

Su caja de inhalador Ellipta contiene



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL



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

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

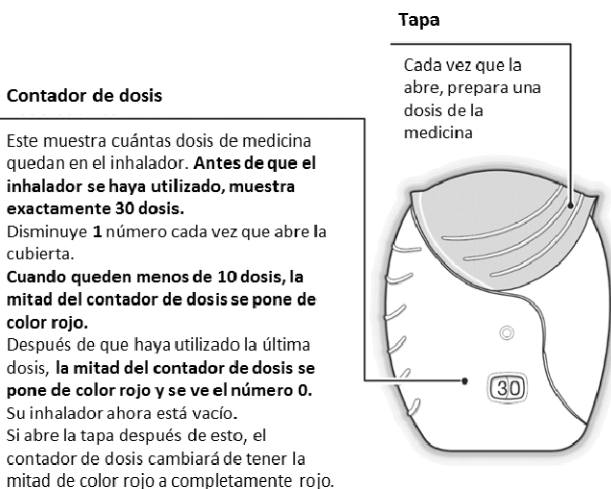
Las instrucciones paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (suministro de 30 días) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (suministro de 14 días).

a) Lea esto antes de iniciar

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

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

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



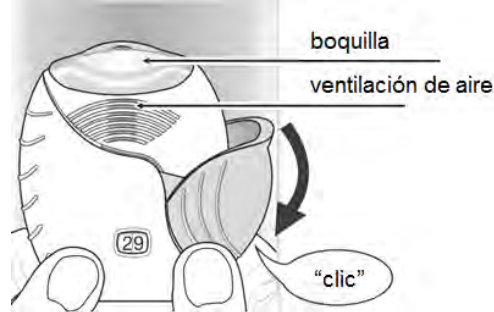
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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.

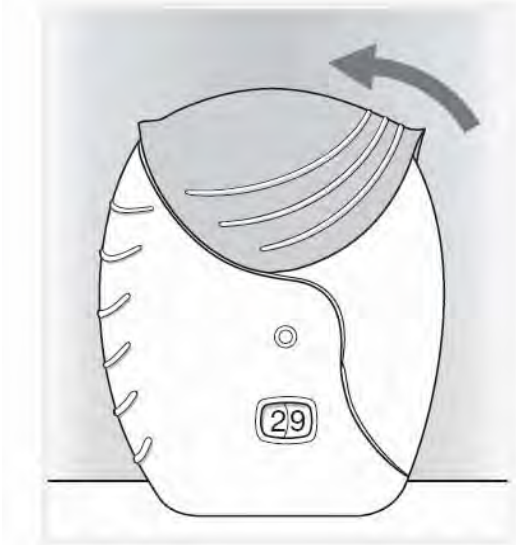
Es probable que no pueda saborear o sentir la medicina, incluso cuando esté utilizando el inhalador de forma correcta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL 92/55/22 POLVO
PARA INHALACION ORAL

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

d) Cierre el inhalador y enjuague su boca

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



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

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

Número de versión: GDS03/IPI03

FLUTICASONA FUROATO/UMECLIDINIO/VILANTEROL se desarrolló en colaboración con Innoviva, Inc.

[logo de GlaxoSmithKline]

[logo de Innoviva]