

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN
FLUTICASONA FUROATO

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación única de **ARNUIITY ELLIPTA** proporciona una dosis liberada de 90 microgramos de fluticasona furoato o 182 microgramos de fluticasona furoato. Esto corresponde a una dosis pre-dispensada conteniendo 100 microgramos o 200 microgramos de fluticasona furoato.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación

INDICACIONES Y USO

Tratamiento del Asma

ARNUIITY ELLIPTA está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma para administrar una vez al día como tratamiento profiláctico en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Limitación de uso importante: ARNUITY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

General

ARNUIITY ELLIPTA se debe administrar solamente por vía inhalatoria oral. Recomendar al paciente que enjuague su boca con agua sin deglutir luego de cada inhalación.

Administración de la dosis

ARNUIITY ELLIPTA se debe administrar en forma de 1 inhalación una vez al día a través de vía inhalatoria oral. ARNUITY ELLIPTA se debe utilizar en el mismo horario cada día. No utilizar ARNUITY ELLIPTA más de 1 vez cada 24 horas.

La dosificación inicial de ARNUITY ELLIPTA se basa en la severidad del asma del paciente. La dosis inicial recomendada habitualmente para los pacientes que no se encuentran en tratamiento con corticosteroides inhalatorios es de 100 mcg. Para los otros pacientes, la dosis inicial se debe basar en el tratamiento medicamentoso previo del asma y de la severidad de la enfermedad. Para los pacientes que no responden al tratamiento con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg luego de 2 semanas de tratamiento, el reemplazo por ARNUITY ELLIPTA 200 mcg puede suministrar un control adicional del asma.

Si un régimen de dosificación de ARNUITY ELLIPTA fracasa en suministrar un control adecuado del asma, se debe re-evaluar el régimen terapéutico y opciones terapéuticas adicionales, por ejemplo, se debe considerar el reemplazo de la concentración actual de ARNUITY ELLIPTA por una concentración más alta, e iniciar un producto que combine un corticosteroide inhalatorio y un agonista-beta2 (LABA) de acción prolongada, o iniciar corticosteroides orales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

La dosis diaria más alta recomendada es de 200 mcg. Si los síntomas surgen en un período entre dosis, se deberá utilizar un agonista-beta2 de acción corta para obtener el alivio inmediato.

Puede ser que el beneficio máximo no se alcance hasta 2 semanas o más luego de comenzar el tratamiento. Los pacientes individuales pueden experimentar un tiempo variable de comienzo y grado de alivio de los síntomas.

Luego de alcanzar la estabilidad del asma, es deseable realizar una titulación a la dosificación más baja efectiva para ayudar a reducir la posibilidad de efectos adversos.

CONTRAINDICACIONES

Status asmático

ARNUITY ELLIPTA está contraindicado en el tratamiento primario del status asmático o en otros episodios asmáticos agudos en los que se requieren medidas intensivas [véase *Advertencias y Precauciones*].

Hipersensibilidad

ARNUITY ELLIPTA está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad severa conocida a las proteínas de la leche o quienes mostraron hipersensibilidad al furoato de fluticasona o a cualquiera de sus excipientes [véase *Advertencias y Precauciones, Descripción*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos locales de los corticosteroides inhalados

En los estudios clínicos, ocurrió el desarrollo de infecciones localizadas de boca y faringe con *Candida albicans* en sujetos tratados con ARNUITY ELLIPTA. Cuando se desarrolla una infección como esa, se debe tratar con un tratamiento antifúngico adecuado en forma local o sistémica (es decir, oral) en tanto se continúa con el tratamiento con ARNUITY ELLIPTA, pero podría ser necesario de tiempo en tiempo interrumpir el tratamiento con ARNUITY ELLIPTA. Recomendar al paciente que enjuague su boca con agua sin deglutir, luego de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

Episodios asmáticos agudos

ARNUITY ELLIPTA no está indicado para el alivio de los síntomas agudos, es decir, como tratamiento de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Para aliviar los síntomas tales como respiración entrecortada, se debe utilizar un agonista-beta2 de corta acción, inhalado, en lugar de ARNUITY ELLIPTA. Al prescribir ARNUITY ELLIPTA, el médico debe suministrar al paciente con un agonista-beta2 de corta acción, inhalado (por ejemplo, albuterol) para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular de una vez al día de ARNUITY ELLIPTA. Se debe instruir a los pacientes que se contacten con sus médicos en forma inmediata si los episodios asmáticos no responden a los broncodilatadores durante el curso de tratamiento con ARNUITY ELLIPTA. Durante tales episodios, los pacientes pueden requerir tratamiento con corticosteroides orales.

Inmunosupresión

Las personas que utilizan fármacos que suprimen el sistema inmunosupresor son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Por ejemplo, la varicela y sarampión pueden tener un curso más serio o aún fatal en niños y adultos susceptibles que utilizan corticosteroides. En tales pacientes que no han padecido estas enfermedades o que no hayan sido inmunizados en forma apropiada, se debe tener un cuidado particular para evitar la exposición. Se desconoce de qué manera la dosis, vía de administración y duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de desarrollar una infección diseminada. También se desconoce la contribución de la enfermedad de base y/o el tratamiento previo con corticosteroides para este riesgo. Si un paciente se expone al virus de la varicela, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina para varicella zoster (IGVZ) o inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Si un paciente se expone al virus del sarampión, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG). (Véase los respectivos folletos de información al profesional para obtener la información completa de prescripción para IGVZ e IG.) Si se presenta varicela, se debe considerar realizar el tratamiento con agentes antivirales.

Los corticosteroides inhalados se deben utilizar con precaución, si es absolutamente necesario, en pacientes con infecciones por tuberculosis activas o estables del tracto respiratorio; infecciones sistémicas fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias no tratadas, o herpes simple ocular.

Transferencia de pacientes desde el tratamiento con corticosteroides sistémicos

Se necesita tener un cuidado particular en pacientes que son transferidos desde un tratamiento sistémico con corticosteroides a corticosteroides inhalados debido a que ocurrieron fallecimientos a causa de insuficiencia adrenal en pacientes asmáticos durante y luego de la transferencia de tratamientos con corticosteroides sistémicos a tratamientos con corticosteroides inhalados que tienen una disponibilidad sistémica menor. Luego del retiro de corticosteroides sistémicos, se requiere una cantidad de meses para la recuperación de la función hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA).

Los pacientes que se hayan mantenido previamente con 20 mg o más de prednisona (o su equivalente) pueden ser más susceptibles, particularmente cuando los corticosteroides sistémicos se retiraron casi completamente. Durante este período de supresión de HPA, los pacientes pueden exhibir signos y síntomas de insuficiencia adrenal cuando son expuestos a trauma, cirugía, o infección (particularmente gastroenteritis) u otras condiciones asociadas con pérdida severa de electrolitos. Aunque ARNUITY ELLIPTA puede mejorar el control de los síntomas del asma durante estos episodios, en dosis recomendadas suministra cantidades menores a las fisiológicas normales de los corticosteroides en forma sistémica y NO suministra la actividad mineralo-corticoidea que es necesaria para hacer frente a estas emergencias.

Durante períodos de estrés o de ataques severos de asma, los pacientes a los que se les retiraron corticosteroides sistémicos deben ser instruidos para comenzar nuevamente los corticosteroides orales (en altas dosis) inmediatamente y contactar a sus médicos para recibir mayores instrucciones. Estos pacientes también deben ser instruidos para llevar una tarjeta de identificación de advertencia médica que indique que podrían necesitar corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés o de un ataque de asma severo.

Los pacientes que requieren corticosteroides sistémicos deben disminuir lentamente los corticosteroides sistémicos luego de transferirlos a ARNUITY ELLIPTA. Se debe controlar cuidadosamente la función pulmonar (volumen expiratorio forzado en 1 segundo [VEF1] o flujo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

expiratorio máximo en la mañana [FEM AM]), el uso de beta-agonista, y los síntomas de asma durante el retiro de los corticosteroides sistémicos. Además de controlar los signos y síntomas del asma, también se debe observar a los pacientes respecto de los signos y síntomas de insuficiencia adrenal, tales como fatiga, laxitud, debilidad, náuseas y vómitos, e hipotensión.

La transferencia de pacientes desde el tratamiento de corticosteroides sistémicos a ARNUITY ELLIPTA puede desenmascarar condiciones alérgicas que se encontraban previamente suprimidas por el tratamiento con corticosteroides (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis, afecciones eosinofílicas).

Durante el retiro de los corticosteroides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas del retiro de corticosteroides activos en forma sistémica (por ejemplo, dolor articular y/o muscular, laxitud, depresión), a pesar del mantenimiento o aún mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismismo y supresión adrenal

ARNUITY ELLIPTA frecuentemente ayuda a controlar los síntomas asmáticos con menor supresión de la función HPA que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que ARNUITY ELLIPTA se absorbe en la circulación y puede ser activo en forma sistémica a dosis mayores, los efectos benéficos de ARNUITY ELLIPTA en minimizar la disfunción HPA podrían esperarse sólo cuando no se exceden las dosis recomendadas y los pacientes individuales son titulados a la dosis efectiva más baja.

Debido a la posibilidad de absorción sistémica significativa de corticosteroides inhalados, los pacientes tratados con ARNUITY ELLIPTA deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier evidencia de los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe tener un cuidado particular respecto de la observación de los pacientes con posterioridad a cirugías o durante períodos de estrés para detectar evidencia de respuesta adrenal inadecuada.

Es posible que los efectos sistémicos de los corticosteroides tales como hipercorticismismo y supresión adrenal (que incluyen crisis adrenal) puedan aparecer en una cantidad pequeña de pacientes, particularmente cuando se administre el furoato de fluticasona a dosis mayores a las recomendadas durante períodos prolongados de tiempo. Si ocurrieran tales efectos, se debe reducir lentamente la dosificación de ARNUITY ELLIPTA, conforme a los procedimientos aceptados para la reducción de corticosteroides sistémicos y el manejo de los síntomas del asma.

Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

Se debe tener precaución al considerar la administración concomitante de ARNUITY ELLIPTA con ketoconazol a largo plazo y otros inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicin, troleandomicin, voriconazol) debido a que podría ocurrir un aumento de los efectos adversos de los corticosteroides sistémicos [*véase Interacciones Medicamentosas*], *Farmacología Clínica*].

Broncoespasmo paradójico y síntomas de las vías aéreas superiores

Tal como ocurre con otras medicaciones inhalatorias, puede ocurrir un broncoespasmo con un aumento inmediato de sibilancias luego de la administración de la dosis. Si ocurre un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

broncoespasmo luego de la administración de la dosis de ARNUITY ELLIPTA, se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalatorio, de acción corta; ARNUITY ELLIPTA se debe discontinuar en forma inmediata; y se debe instituir un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxias

Luego de la administración de ARNUITY ELLIPTA, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, sofocos, dermatitis alérgica y broncoespasmo. Si ocurrieran tales reacciones se debe discontinuar ARNUITY ELLIPTA. Se registraron informes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche luego de la inhalación de otros productos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche no deben utilizar ARNUITY ELLIPTA [véase *Contraindicaciones*].

Reducción de la densidad mineral ósea

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración a largo plazo de productos que contienen corticosteroides inhalatorios. Se desconoce la importancia clínica de los pequeños cambios en la DMO con respecto a los resultados a largo plazo tales como las fracturas. Los pacientes con factores de riesgo importantes para la disminución del contenido mineral óseo, tales como la inmovilización prolongada, los antecedentes familiares de osteoporosis, o el uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (por ejemplo, anticonvulsivantes, corticosteroides orales), deben ser controlados y tratados con estándares de cuidado establecidos.

Efecto sobre el crecimiento

Los corticosteroides inhalados por vía oral, incluyendo el ARNUITY ELLIPTA, pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando es administrado a niños y adolescentes. Se debe controlar el crecimiento de los niños y adolescentes que reciben ARNUITY ELLIPTA en forma rutinaria (por ejemplo, a través de una estadiometría). Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalatorios por vía oral, que incluyen ARNUITY ELLIPTA, se debe titular la dosis del paciente a la dosis más baja que controla en forma efectiva sus síntomas [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Glaucoma y cataratas

Se reportaron glaucoma, aumento de la presión intraocular, y cataratas en pacientes luego de la administración a largo plazo de corticosteroides inhalatorios. Por lo tanto, se justifica un control exhaustivo en pacientes con un cambio en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma, y/o cataratas.

REACCIONES ADVERSAS

El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede dar como resultado lo siguiente:

- Infección por *Candida albicans* [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Inmunosupresión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Hiper corticismo y supresión adrenal [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reducción en la DMO [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Efectos sobre el crecimiento en pediatría [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Glaucoma y cataratas [véase *Advertencias y Precauciones*]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ARNUITY ELLIPTA se evaluó en 10 estudios controlados, doble-ciego, de grupos paralelos (7 con placebo) de 8 a 76 semanas de duración, los cuales enrolaron 6.219 sujetos con asma. Las dosis estudiadas de furoato de fluticasona fluctuaron de 25 a 800 mcg. ARNUITY ELLIPTA 100 mcg se estudió en 1.663 sujetos, y ARNUITY ELLIPTA 200 mcg se estudió en 608 sujetos. Las edades de los sujetos fueron de 12 a 84 años, 65% fueron mujeres, y 75% fueron caucásicos.

En estos estudios, la proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento del estudio en forma prematura debido a reacciones adversas fue de 2% para los sujetos tratados tanto con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg y ARNUITY ELLIPTA 200 mcg y menos de o igual al 1% para sujetos tratados con placebo. Los eventos adversos serios, ya sea que fueran considerados por los investigadores relacionados con el fármaco o no, que ocurrieron en más de 1 sujeto y en un porcentaje mayor de sujetos tratados con ARNUITY ELLIPTA que con placebo incluyeron hipertensión, absceso, cáncer de mama, amputación traumática de miembro, hemorragia subaracnoidea, y protrusión de disco intervertebral; todos los eventos ocurrieron a tasas menores o iguales al 1%.

La incidencia de reacciones adversas asociadas con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg se muestra en la Tabla 1 y se basa en un estudio de 24 semanas (Estudio 1) en sujetos adolescentes y adultos con asma.

Tabla 1. Reacciones adversas con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg con una incidencia mayor o igual al 3% y más frecuentes que placebo (Estudio 1, población con intención-de-tratamiento)

Evento adverso	ARNUITY ELLIPTA	
	100 mcg n = 114 %	Placebo (n=115) %
Bronquitis	7	6
Cefalea	6	4
Nasofaringitis	8	5
Infección del tracto respiratorio alto	6	5
Faringitis	4	3
Sinusitis	4	<1
Dolor bucofaríngeo	3	0
Dolor dental	3	<1
Gastroenteritis viral	3	0
Candidiasis oral	3	0
Candidiasis orofaríngea	3	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

La incidencia de reacciones adversas asociadas con ARNUITY ELLIPTA 200 mcg se muestra en la Tabla 2 y se basa en un estudio de 24 semanas (Estudio 3) en sujetos adolescentes y adultos con asma. Este estudio no tuvo una rama placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas con ARNUITY ELLIPTA 200 mcg con una incidencia mayor o igual al 3% (Estudio 3, población de seguridad)

Evento adverso	ARNUIY ELLIPTA 200 mcg n = 119 %	ARNUIY ELLIPTA 100 mcg n = 119 %
Nasofaringitis	13	12
Cefalea	13	10
Bronquitis	7	12
Gripe	7	4
Infección del tracto respiratorio alto	6	2
Sinusitis	4	7
Dolor bucofaríngeo	4	3
Faringitis	3	6
Dolor de espalda	3	3
Disfonía	3	2
Candidiasis oral	3	<1
Dolor asociado al procedimiento	3	<1
Rinitis	3	<1
Irritación de la garganta	3	<1
Dolor abdominal	3	0
Tos	3	0

Las reacciones adversas observadas en los otros estudios fueron coherentes con las descritas en las Tablas 1 y 2.

Seguridad a largo plazo: Los datos de seguridad a largo plazo se basan en 2 estudios realizados en sujetos adolescentes y adultos con asma. En un estudio de 52 semanas, los sujetos recibieron furoato de fluticasona 100 mcg (n = 201) o furoato de fluticasona 200 mcg (n = 202) en combinación con un LABA. Los sujetos tenían una edad media de 39 años (los adolescentes fueron el 16% de la población), el 63% eran mujeres, y el 67% eran caucásicos. Además de los eventos mostrados en la Tabla 1 y la Tabla 2, los eventos adversos que ocurrieron en más o igual

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

del 3% de los sujetos tratados con furoato de fluticasona 100 mcg o furoato de fluticasona 200 mcg, en combinación con un LABA, incluyeron pirexia, extrasístoles, dolor abdominal superior, infección del tracto respiratorio, diarrea, y rinitis alérgica.

En un segundo estudio de 24 a 76 semanas de duración, los sujetos recibieron furoato de fluticasona 100 mcg (n = 1.010). Los sujetos que participaron en este estudio tenían antecedentes de una o más exacerbaciones del asma que requirieron tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o una visita al departamento de emergencia o la hospitalización del paciente para el tratamiento del asma dentro de los 12 meses previos. Los sujetos tenían una edad media de 42 años (los adolescentes fueron el 14% de la población), el 67% eran mujeres, y el 73% eran Caucásicos. Además de los eventos mostrados en la Tabla 1 y la Tabla 2, los eventos adversos que ocurrieron en más o igual del 3% de los sujetos tratados con furoato de fluticasona 100 mcg durante hasta 76 semanas incluyeron rinitis alérgica, congestión nasal, y artralgia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores del citocromo P450 3A4

El furoato de fluticasona es un sustrato de CYP3A4. La administración concomitante del potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol aumenta la exposición sistémica al furoato de fluticasona. Se debe tener precaución al considerar la administración concomitante de ARNUITY ELLIPTA con ketoconazol a largo plazo y otros inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicin, troleandomicin, voriconazol) [véase *Advertencias y Precauciones, Farmacología Clínica*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría C de Embarazo. No existen estudios adecuados y bien controlados con ARNUITY ELLIPTA en mujeres embarazadas. Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran de manera sistémica a niveles de dosificación relativamente bajos. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, ARNUITY ELLIPTA debe utilizarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres que contacten a sus médicos si quedan embarazadas mientras reciben ARNUITY ELLIPTA.

No se registraron efectos teratogénicos en ratas y conejos a aproximadamente 4 veces e iguales, respectivamente, a la dosis inhalatoria máxima recomendada en seres humanos (DIMRSH) adultos (en base a mcg/m^2 las dosis maternas inhaladas de hasta 91 y 8 mcg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente). No se registraron efectos sobre el desarrollo perinatal y postnatal en ratas a dosis aproximadamente a la DIMRSH en adultos (en base a mcg/m^2 las dosis maternas de hasta 27 mcg/kg/día).

Efectos no teratogénicos: Puede ocurrir hipoadrenalismo en lactantes nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo. Tales lactantes deben ser controlados cuidadosamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Trabajo de parto y alumbramiento

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos que hayan investigado los efectos de ARNUITY ELLIPTA durante el trabajo de parto y el alumbramiento.

Madres que amamantan

No se conoce si el furoato de fluticasona se excreta en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides se han detectado en la leche humana. Dado que no existen datos de estudios controlados con el uso de ARNUITY ELLIPTA en madres que amamantan, se debe tener precaución cuando es administrado a mujeres en período de amamantamiento.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Efectos sobre el crecimiento: Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando es administrado a niños y adolescentes. Podría ocurrir una reducción de la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes como resultado del escaso control del asma o del uso de los corticosteroides, que incluyen los corticosteroides inhalados. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo de los corticosteroides inhalados en niños y adolescentes, incluido el furoato de fluticasona, sobre la altura final del adulto.

Los estudios clínicos controlados demostraron que los corticosteroides inhalados pueden causar una reducción en el crecimiento de los niños. En estos estudios, la reducción media en la velocidad de crecimiento fue de aproximadamente 1 cm/año (rango: 0,3 a 1,8 cm/año) y parecen estar relacionados a la dosis y duración de la exposición.

Este efecto se ha observado en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje HPA, sugiriendo que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de la exposición sistémica a los corticosteroides en niños que las pruebas usadas más frecuentemente de la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociada con los corticosteroides inhalados administrados por vía oral, incluido el impacto sobre la altura final del adulto. No se ha estudiado adecuadamente el potencial de "recuperación" del crecimiento luego de la discontinuación del tratamiento con corticosteroides inhalados administrados por vía oral. Se debe controlar en forma rutinaria el crecimiento de los niños y adolescentes que reciben corticosteroides inhalados administrados por vía oral, incluido ARNUITY ELLIPTA (por ejemplo, a través de una estadiometría). Se deben sopesar los potenciales efectos sobre el crecimiento, los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos asociados con tratamientos alternativos. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados administrados por vía oral, que incluyen ARNUITY ELLIPTA, se debe titular a cada paciente a la dosis más baja que controla en forma efectiva sus síntomas.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, de grupos paralelos, controlado por placebo, de 1 año de duración evaluó el efecto del tratamiento una vez al día de 110 mcg de furoato de fluticasona en la presentación de aerosol nasal sobre la velocidad de crecimiento evaluada a través de estadiometría. La exposición sistémica del furoato de fluticasona en este estudio es menor que la de ARNUITY ELLIPTA. Los sujetos fueron 474 niños pre-púberes (niñas de 5 a 7,5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

años de edad y niños de 5 a 8,5 años de edad). La velocidad media de crecimiento durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los sujetos que recibían aerosol nasal de furoato de fluticasona (5,19 cm/año) en comparación con placebo (5,46 cm/año). La reducción media de la velocidad de crecimiento fue de 0,27 cm/año (IC del 95%: 0,06, 0,48) [véase *Advertencias y Precauciones*].

Uso geriátrico

Para los 4 estudios confirmatorios, 71 sujetos tenían 65 o más años de edad (56 de los cuales fueron tratados con ARNUITY ELLIPTA) y 5 tenían 75 o más años de edad (1 de los cuales fue tratado con ARNUITY ELLIPTA) [véase *Estudios Clínicos (14.2)*]. En base a los datos disponibles, no es necesario realizar un ajuste de la dosificación de ARNUITY ELLIPTA en pacientes geriátricos, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos ancianos. Los estudios clínicos de ARNUITY ELLIPTA como agente único no incluyó la cantidad suficiente de sujetos de 65 años y más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cauta, habitualmente se debe comenzar por la dosis inferior del rango de dosis, que refleja la mayor frecuencia de la disminución de las funciones hepáticas, renales o cardíacas y de enfermedad concomitante u otro tratamiento medicamentoso.

Insuficiencia hepática

La exposición sistémica al furoato de fluticasona aumentó hasta 3 veces en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. ARNUITY ELLIPTA debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se debe controlar a los pacientes respecto de efectos colaterales relacionados con los corticosteroides [véase *Farmacología Clínica*].

Insuficiencia renal

No se registraron aumentos significativos en la exposición al furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia renal severa (CrCl menor de 30 mL/min) en comparación con sujetos sanos. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal [véase *Farmacología Clínica*].

SOBREDOSIFICACIÓN

No se informaron datos sobre sobredosificación en humanos para ARNUITY ELLIPTA. El potencial de efectos tóxicos agudos de corticosteroides luego de la sobredosificación con ARNUITY ELLIPTA es bajo. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica (13,9%) y a una ausencia de hallazgos agudos relacionados con el fármaco en los estudios clínicos, es improbable que se requiera un tratamiento diferente a la observación si ocurre sobredosificación con furoato de fluticasona. Si se utiliza a dosis excesivas por períodos prolongados, pueden ocurrir efectos sistémicos tales como hipercorticismismo [véase *Advertencias y Precauciones*].

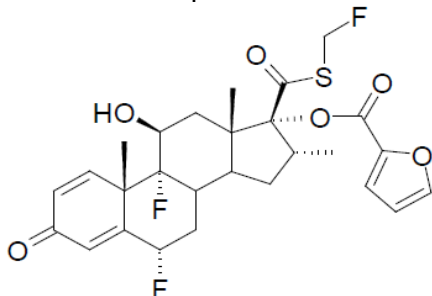
Se han realizado estudios de dosis únicas y repetidas de furoato de fluticasona a dosis de 50 a 4.000 mcg en sujetos humanos. Se observaron disminuciones medias en el cortisol sérico a dosis de 500 mcg o mayores administradas una vez al día durante 14 días.

DESCRIPCIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

El componente activo de ARNUITY ELLIPTA es furoato de fluticasona, un corticosteroide trifluorinado sintético que tiene el nombre químico de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2furancarboxilato y la siguiente estructura química:



El furoato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 538,6, y la fórmula empírica es C₂₇H₂₉F₃O₆S. Es prácticamente insoluble en agua.

ARNUITY ELLIPTA es un inhalador plástico gris claro y naranja que contiene una tira de blísters. Cada blíster de la tira contiene una mezcla de polvo blanco de furoato de fluticasona micronizada (100 o 200 mcg) y lactosa monohidrato (12,4 o 12,3 mg) para un total de mezcla de polvo de 12,5 mg por blíster. La lactosa monohidrato contiene proteína de la leche. Después que inhalador es activado, el polvo dentro del blíster es expuesto y listo para la dispersión dentro de la corriente de aire creado por el paciente inhalando a través de la boquilla.

Bajo condiciones de test in vitro estandarizados, ARNUITY ELLIPTA 100 mcg libera 90 y ARNUITY ELLIPTA 200 mcg libera 182 mcg, respectivamente de furoato de fluticasona por blíster cuando es probado a una tasa de flujo de 60 L/min por 4 segundos.

En sujetos adultos con asma y una media de FEV₁ de 25,5 L/seg (rango 1,63 a 3,97 L/seg), la media de flujo inspiratorio máximo a través del inhalador ELLIPTA fue 103,2 L/min (rango 71,2 a 133,1 L/min).

La cantidad actual de fármaco liberado a los pulmones dependerá de factores del pacientes, tales como perfil de flujo inspiratorio.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

El furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorinado con actividad antiinflamatoria. El furoato de fluticasona demostró in vitro exhibir una afinidad para la unión al receptor de glucocorticoide humano que es aproximadamente 29,9 veces la de la dexametasona y 1,7 veces la del propionato de fluticasona. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Se desconoce el mecanismo preciso de la acción de los corticosteroides sobre el asma. La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma. Los corticosteroides han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) involucradas en la inflamación. Estas acciones anti-inflamatorias de los corticosteroides contribuyen a su eficacia en el asma.

A pesar de ser efectivos para el tratamiento del asma, los corticosteroides pueden no afectar los síntomas inmediatamente. Los pacientes individuales experimentarán un tiempo variable de comienzo y grado de alivio de los síntomas. Puede ser que el beneficio máximo no se alcance hasta 1 a 2 semanas o más luego de comenzar el tratamiento. Cuando se discontinúan los corticosteroides, la estabilidad del asma puede persistir durante varios días o más.

Los estudios en sujetos con asma, demostraron un índice favorable entre la actividad tópica anti-inflamatoria y los efectos sistémicos de los corticosteroides con dosis recomendadas del furoato de fluticasona inhalatorio administrado por vía oral. Esto se explica por una combinación de un efecto anti-inflamatorio local relativamente alto, biodisponibilidad sistémica oral insignificante (aproximadamente 1,3%), y la actividad farmacológica mínima de los metabolitos detectados en el hombre.

Farmacodinamia

La farmacodinamia del furoato de fluticasona fue caracterizada en estudios de furoato de fluticasona administrado como componente único y también en estudios de furoato de fluticasona administrado en combinación con vilanterol.

Efectos sobre el eje HPA: *Sujetos sanos:* El furoato de fluticasona inhalado a dosis repetidas de hasta 400 mcg se asoció con disminuciones significativas en términos estadísticos en el cortisol sérico o urinario en sujetos sanos. Las disminuciones en los niveles de cortisol sérico y urinario se observaron a exposiciones de furoato de fluticasona varias veces más altas que las exposiciones observadas a la dosis terapéutica.

Sujetos con asma: Un estudio aleatorizado, doble-ciego, de grupos paralelos llevado a cabo en 185 sujetos con asma, no mostró diferencias entre el tratamiento administrado una vez al día con furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg en comparación con placebo sobre la media ponderada del cortisol sérico (0 a 24 horas), en el AUC(0-24) del cortisol sérico, y cortisol urinario de 24 horas luego de 6 semanas de tratamiento, mientras que la prednisolona 10 mg administrada una vez al día durante 7 días resultó en una supresión significativa del cortisol.

Efectos cardíacos: Un estudio de QT/QTc no demostró un efecto de la administración de furoato de fluticasona sobre el intervalo QTc. El efecto de una dosis única de 4.000 mcg de furoato de fluticasona inhalatorio administrado por vía oral sobre el intervalo de QTc se evaluó durante 24 horas en 40 sujetos masculinos y femeninos sanos en un estudio cruzadocontrolado con placebo y con control positivo (una dosis única de 400 mg de moxifloxacin oral). El cambio ponderado medio en el QTcF desde el estado basal luego del furoato de fluticasona fue similar al observado con placebo con una diferencia de tratamiento de 0,788 msec (IC del 90%: -1,802; 3,378). En contraste, la moxifloxacin administrada en forma de comprimido de 400 mg dio como resultado la prolongación del cambio medio máximo del QTcF desde el estado basal en comparación con placebo con una diferencia de tratamiento de 9,929 msec (IC del 90%: 7,339, 12,520).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Farmacocinética

La farmacocinética del furoato de fluticasona fue caracterizada en estudios de furoato de fluticasona administrado como componente único y también en estudios de furoato de fluticasona administrado en combinación con vilanterol. Se observó una farmacocinética lineal de furoato de fluticasona (200 a 800 mcg). En la administración inhalatoria repetida una vez al día, el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de furoato de fluticasona se alcanzó luego de 6 días, y la acumulación fue de 2,6 veces en comparación con la dosis única.

Absorción: Los niveles plasmáticos de furoato de fluticasona podrían no predecir el efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5 a 1 hora. La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administró por vía inhalatoria fue de 13,9%, principalmente debido a la absorción de la porción inhalada de la dosis liberada al pulmón. La biodisponibilidad oral de la porción deglutida de la dosis es baja (aproximadamente 1,3%) debido al metabolismo extenso de primer paso. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con asma fue un 26% más baja que la observada en sujetos sanos.

Distribución: Luego de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen medio de distribución en el estado de equilibrio fue de 661 L. La unión del furoato de fluticasona a las proteínas plasmáticas humanas fue alta (99,6%).

Metabolismo: El furoato de fluticasona se depura de la circulación sistémica principalmente a través del metabolismo hepático vía CYP3A4 a metabolitos con una actividad significativamente reducida de los corticosteroides. No se registró una evidencia in vivo de la segmentación de la fracción del furoato que resultó en la formación de la fluticasona.

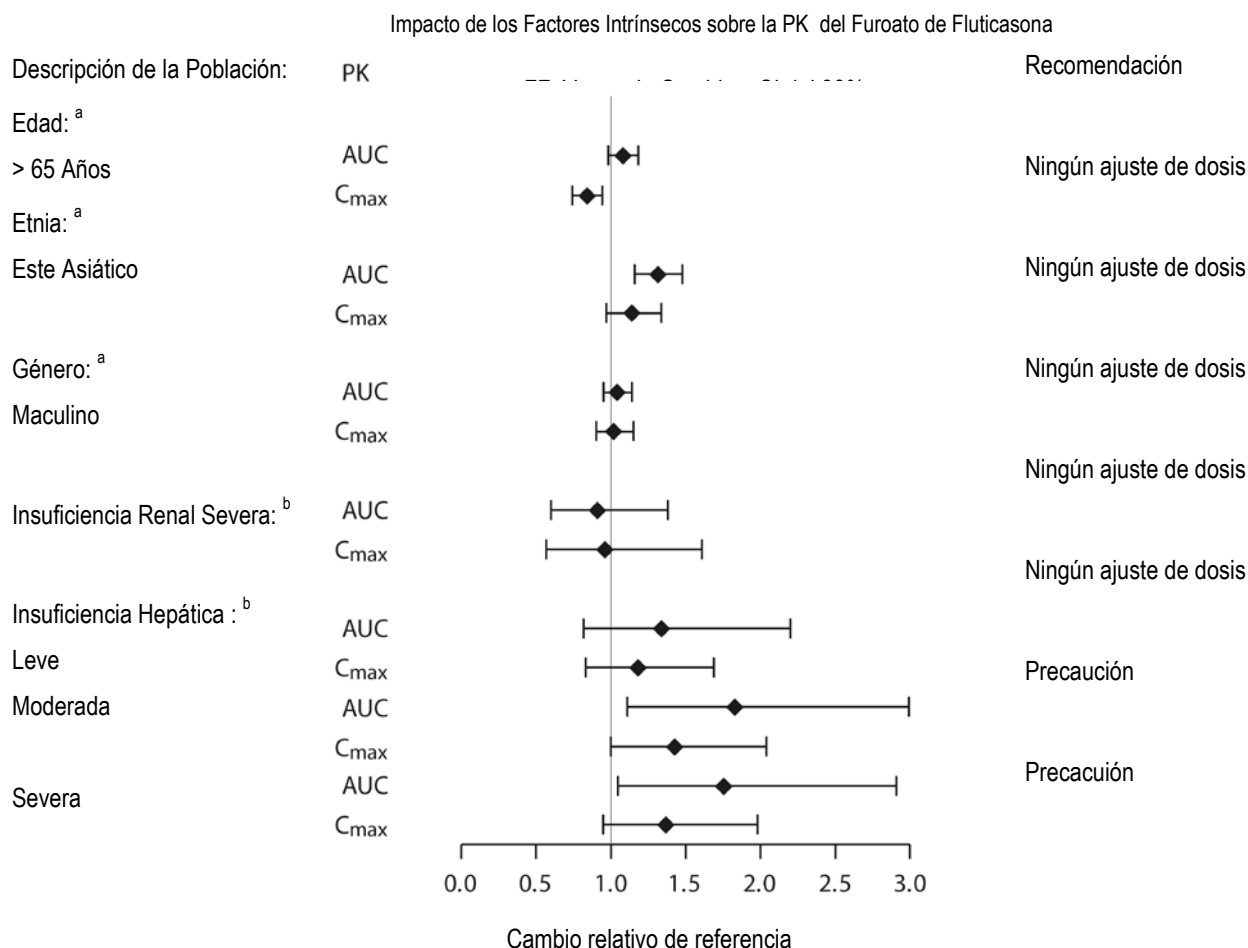
Eliminación: El furoato de fluticasona y sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces, lo que representó aproximadamente el 101% y 90% de las dosis administradas en forma oral e intravenosa, respectivamente. La excreción urinaria representó aproximadamente el 1% y 2% de las dosis administradas en forma oral e intravenosa, respectivamente. Luego de la administración de dosis inhalatorias repetidas, la vida media de la fase de eliminación plasmática, promedió las 24 horas.

Poblaciones especiales: El efecto de la insuficiencia renal y hepática y otros factores intrínsecos sobre la farmacocinética del furoato de fluticasona se muestran en la Figura 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Figura 1. Impacto de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética (PK) del furoato de fluticasona (FF)



^a Comparación de edad, género, y etnia para ARNUITY ELLIPTA en sujetos con asma.

^b Grupos renales (furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg) y grupos hepáticos (furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg) en comparación con el grupo control en sujetos sanos.

Raza: La exposición sistémica (AUC (0-24)) al furoato de fluticasona 200 mcg fue 27% a 49% más alta en sujetos sanos de herencia japonesa, coreana y china en comparación con los sujetos caucásicos. Se observaron diferencias similares para sujetos con asma (Figura 1). No se registra evidencia de que esta mayor exposición al furoato de fluticasona dé como resultado efectos relevantes en términos clínicos sobre la excreción del cortisol urinario o sobre la eficacia en estos grupos raciales.

Insuficiencia hepática: Luego de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12,5 mcg en el grupo de insuficiencia severa) durante 7 días, la exposición sistémica del furoato de fluticasona (AUC) aumentó 34%, 83%, y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

75% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (véase Figura 1).

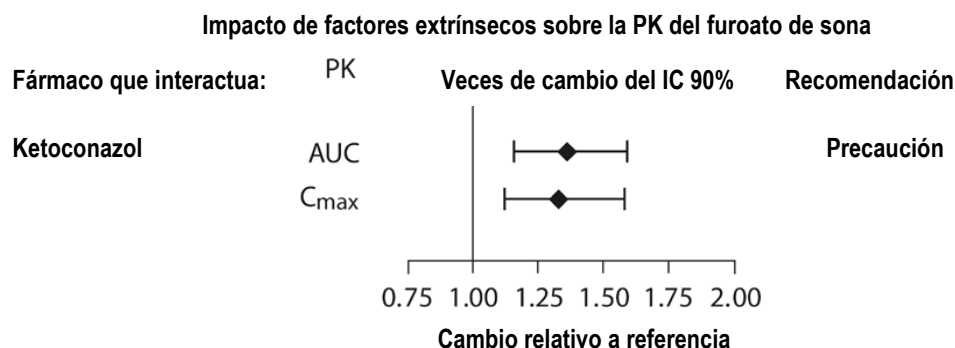
En sujetos con insuficiencia hepática moderada que recibían furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg, la media de cortisol sérico (0 a 24 horas) se redujo en un 34% (CI del 90%: 11%, 51%) en comparación con sujetos sanos. En sujetos con insuficiencia hepática severa que recibían furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/12,5 mcg, la media de cortisol sérico (0 a 24 horas) aumentó en un 14% (CI del 90%: -16%, 55%) en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa deben ser controlados exhaustivamente.

Insuficiencia renal: La exposición sistémica al furoato de fluticasona no se vio aumentada en sujetos con insuficiencia renal severa cuando se la comparó con la de sujetos sanos (véase Figura 1). No se registró evidencia de mayores efectos sistémicos relacionados con la clase de los corticosteroides (según lo evaluado por el cortisol sérico) en sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con sujetos sanos.

Interacciones medicamentosas: El potencial del furoato de fluticasona para inhibir o inducir las enzimas metabólicas y sistemas transportadores es insignificante a dosis inhalatorias bajas.

Inhibidores del citocromo P450 3A4: La exposición (AUC) del furoato de fluticasona fue un 36% más alta luego de dosis únicas y repetidas cuando se las administró en forma concomitante con ketoconazol 400 mg en comparación con placebo (véase Figura 2). El aumento de la exposición al furoato de fluticasona fue asociado con una reducción del 27% en la media ponderada del cortisol sérico (0 a 24 horas).

Figura 2. Impacto de administrar ketoconazol^a sobre la farmacocinética (PK) del furoato de fluticasona



^a Comparado con el grupo placebo.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El furoato de fluticasona no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en estudios de inhalación de 2 años en ratas y ~~ratas~~ ratones a dosis inhalatorias de 9 y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

19 mcg/kg/día, respectivamente (menos de la DIMRSH en adultos en base a mcg/m^2).

El furoato de fluticasona no indujo mutación genética en las bacterias o daño cromosomal en la prueba de mutación celular de mamíferos en células de linfoma L5178Y de ratón in vitro. Tampoco hubo evidencia de genotoxicidad en la prueba en ratas de micronúcleo in vivo.

No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis inhalatorias de furoato de fluticasona de 29 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente igual a 4 veces, respectivamente, la DIMRSH en adultos sobre la base mcg/m^2).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y eficacia de ARNUITY ELLIPTA en 3.611 sujetos con asma. El programa de desarrollo incluyó 4 estudios confirmatorios de 3 y 6 meses de duración y 3 estudios de rango de dosis de 8 semanas de duración. La eficacia de ARNUITY ELLIPTA se basa principalmente en los estudios de rango de dosis y los estudios confirmatorios descritos a continuación.

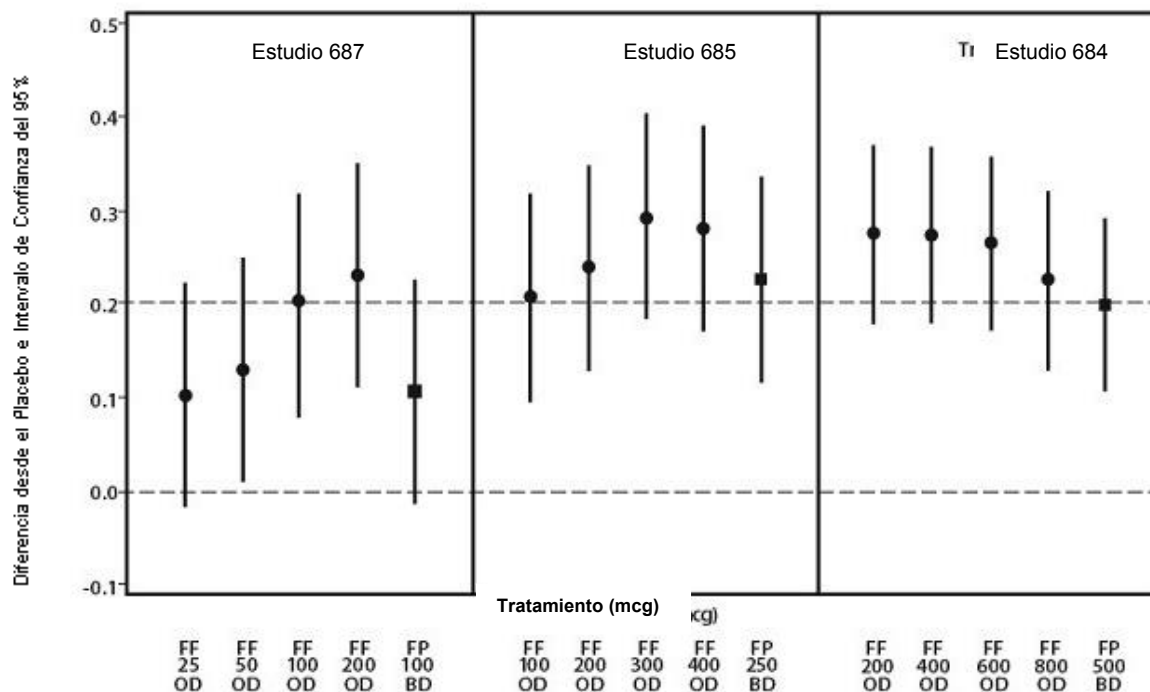
Estudios de rango de dosis

En tres estudios aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo de 8 semanas de duración en sujetos con asma, se evaluaron ocho dosis de furoato de fluticasona administrado una vez al día, que fluctuaron de 25 a 800 mcg. A lo largo de los 3 estudios, los sujetos no estaban controlados en el estado basal bajo tratamientos con agonistas-beta2 de corta acción y/o medicaciones corticosteroides no inhalatorios para control (Estudio 687), corticosteroides inhalatorios de dosis bajas (Estudio 685), o corticosteroides inhalatorios de dosis medias (Estudio 684). Los estudios que aparecen en la Figura 3 eran estudios de rango de dosis de ARNUITY ELLIPTA no diseñados para suministrar datos de efectividad comparativa y no deben interpretarse como evidencia de superioridad/inferioridad respecto del propionato de fluticasona. Se observó un aumento relacionado con la dosis en el valor del VEF1 predosis en la semana 8 para dosis de 25 a 200 mcg sin beneficio adicional consistente para las dosis por encima de 200 mcg de acuerdo a lo observado en la Figura 3. Para evaluar la frecuencia de la dosificación, un estudio separado comparó el furoato de fluticasona 200 mcg una vez al día, furoato de fluticasona 100 mcg dos veces al día, propionato de fluticasona 100 mcg dos veces al día, y propionato de fluticasona 200 mcg una vez al día. Los resultados avalaron la selección de la frecuencia de dosificación de una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Figura 3. Estudios de rango de dosis



FF = Furoato de fluticasona.

FP = Propionato de fluticasona.

OD = Una vez al día.

BD = Dos veces al día.

Estudios confirmatorios

El programa de desarrollo clínico para ARNUITY ELLIPTA incluyó 4 estudios confirmatorios en sujetos adolescentes y adultos de 12 años de edad y mayores con asma. Los estudios se diseñaron para evaluar la seguridad y eficacia de ARNUITY ELLIPTA administrado una vez al día en la noche sobre la función pulmonar en sujetos que no estaban controlados con sus tratamientos actuales con corticosteroides inhalados, o un tratamiento de combinación consistente de un corticosteroide inhalatorio más un LABA. Los tratamientos del estudio se suministraron en formulación de polvo para inhalación. El criterio de valoración primario para todos los estudios fue el cambio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis a la noche, medido aproximadamente 24 horas después de la dosis final de la medicación del estudio. El valor del VEF1 predosis (evaluado aproximadamente 24 horas después de la dosis previa) también se evaluó en las visitas clínica a los largo de los estudios. Los estudios 2 y 4 tenían un criterio de valoración co-primario de cambio desde el estado basal en el VEF1 serial ponderado medio luego de la dosis final de la medicación del estudio a los 5, 15, y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, y 24 horas después de la dosis.

Estudios clínicos con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg: El estudio 1 fue un estudio de 24 semanas que evaluó la eficacia de ARNUITY ELLIPTA 100 mcg en comparación con placebo sobre la función pulmonar en sujetos con asma. Se incluyó el propionato de fluticasona 250 mcg dos veces al día como un control activo. De los 343 sujetos, el 59% fueron mujeres y el 79% fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

caucásicos. La edad promedio fue de 41 años. El estudio incluyó un período de prueba de 4 semanas durante el cual los sujetos estuvieron sintomáticos mientras ingerían su tratamiento corticosteroide inhalado habitual de dosis baja y media (es decir, propionato de fluticasona 100 a 500 mcg diarios o equivalente). El porcentaje medio previsto del VEF1 fue de aproximadamente del 73% en general y fue similar a lo largo de los 3 grupos de tratamiento. El treinta y cinco por ciento de los sujetos que se encontraban en el grupo con placebo y el 19% de los sujetos en el grupo de tratamiento que recibió ARNUITY ELLIPTA 100 mcg no pudieron completar el estudio de 24 semanas.

El cambio en el valor del VEF1 predosis desde el estado basal a la semana 24, o el último valor disponible de una visita durante el tratamiento previo a la semana 24, se evaluó para determinar la eficacia de ARNUITY ELLIPTA 100 mcg. El cambio medio desde el estado basal en el valor del FEV1 predosis fue mayor entre los sujetos que recibían ARNUITY ELLIPTA 100 mcg que entre aquellos que recibían placebo (la diferencia promedio entre el tratamiento y el placebo fue 146 mL; IC del 95%: 36, 257) como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Cambio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis (mL) en la semana 24 - Estudio 1

	Placebo (n = 113)	ARNUITY ELLIPTA 100 mcg (n=111)	Propionato de Fluticasona 250 mcg Dos veces al Día (n=107)
Valor del VEF1 predosis (Semana 24)			
Media de mínimos cuadrados	2.372	2.519	2.517
Cambio medio en los mínimos cuadrados (SE)	15 (39,4)	161 (39,8)	159 (40,6)
Columna vs. Placebo			
Diferencia	--	146	145
IIC del 95%	--	36, 257	33, 257
Valor P	--	0,009	0,011

El estudio 2 fue un estudio de 12 semanas que evaluó la eficacia de ARNUITY ELLIPTA 100mcg en comparación con placebo sobre la función pulmonar en sujetos con asma. La combinación de furoato de fluticasona 100 mcg y vilanterol 25 mcg también se incluyó como rama de tratamiento. De los 609 sujetos, el 58% fueron mujeres y el 84% fueron caucásicos. La edad promedio fue de 40 años. El estudio incluyó un período de prueba de 4 semanas durante el cual los sujetos estuvieron sintomáticos mientras ingerían su corticosteroide inhalado habitual de dosis baja y media (es decir, propionato de fluticasona 200 a 500 mcg/día o equivalente). Si se utilizaron LABA antes de la selección, su uso debe haberse discontinuado durante el período de prueba. El porcentaje medio previsto del FEV1 fue de aproximadamente el 70% en ambos grupos de tratamiento.

El treinta y seis por ciento de los sujetos que se encontraban en el grupo con placebo y el 10% de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

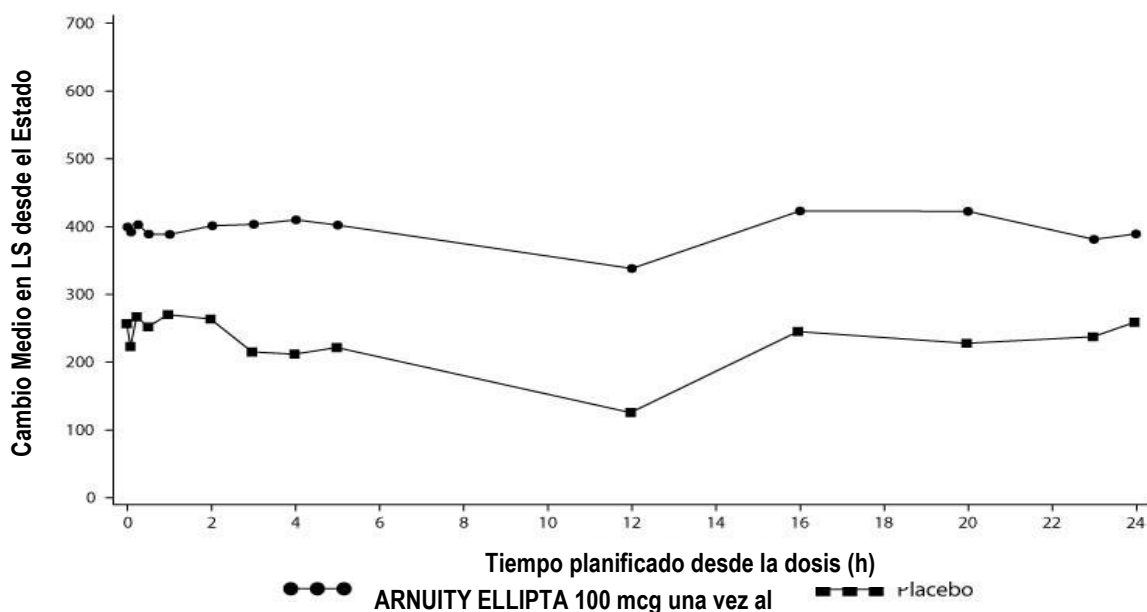
los sujetos en el grupo de tratamiento que recibió ARNUITY ELLIPTA 100 mcg no pudieron completar el estudio de 12 semanas.

Los criterios de valoración co-primarios del estudio 2 eran cambio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis en la semana 12 y la media ponderada del VEF1 (0-24 horas) al finalizar las 12 semanas del período de tratamiento. El valor del VEF1 predosis se evaluó en las visitas clínicas a lo largo del estudio. La media ponderada del VEF1 (0-24 horas) se registró en el estado basal y luego de la dosis final del estudio con mediciones seriales tomadas a intervalos frecuentes (a los 5, 15, y 30 minutos y a las 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, y 24 horas posteriores a la dosis) en un subconjunto de sujetos (n = 201).

ARNUITY ELLIPTA 100 mcg una vez al día tuvo cambios medios mayores desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis que el placebo a lo largo del estudio. En la semana 12 o en la última visita ocurrida durante el tratamiento que se halle disponible antes de la semana 12, el cambio medio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis fue mayor entre los sujetos que recibían ARNUITY ELLIPTA 100 mcg una vez al día, que entre aquellos que recibían placebo (la diferencia media de tratamiento fue 136 mL; IC del 95%: 51, 222).

Las mejoras en la función pulmonar fueron sostenidas durante el período de 24 horas luego de la dosis final de ARNUITY ELLIPTA 100 mcg (véase Figura 4). En comparación con placebo, en la semana 12 el cambio desde el estado basal en la media ponderada del VEF1 fue significativamente mayor para ARNUITY ELLIPTA 100 mcg (diferencia media de tratamiento de 186 mL; IC del 95%: 62, 310)

Figura 4. Cambio medio desde el estado basal en las evaluaciones individuales seriadas del VEF1 (mL) luego de 12 semanas de tratamiento – Estudio 2



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

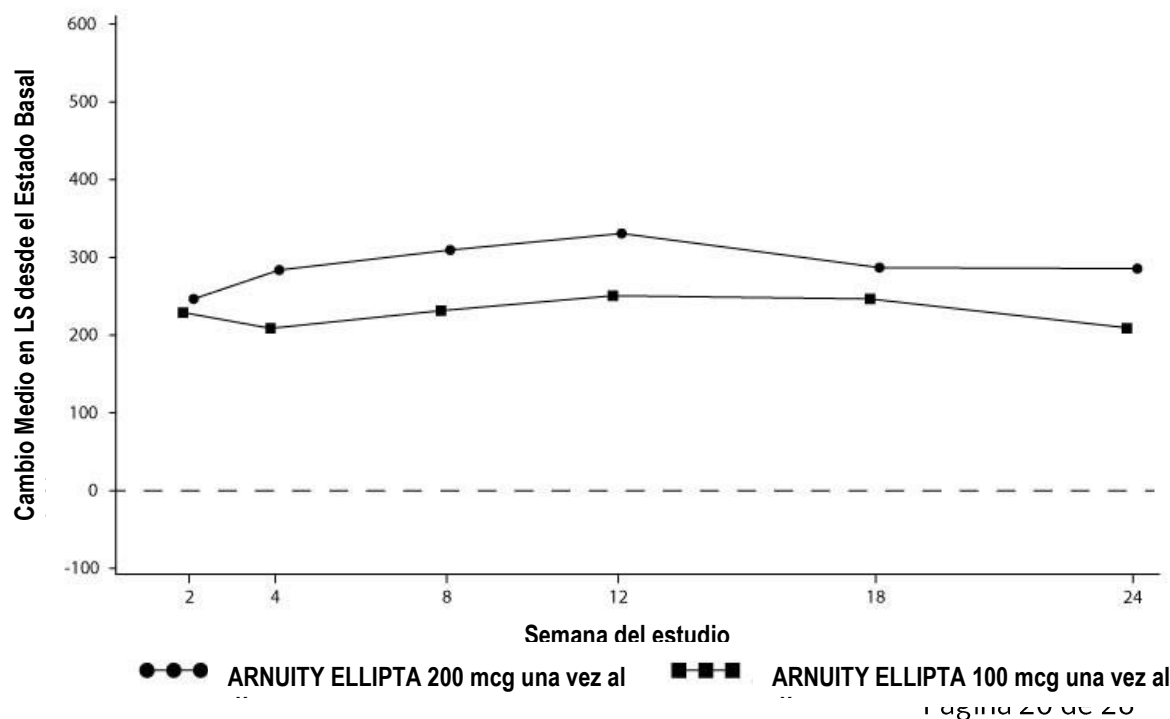
ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Los sujetos que participaron en ambos Estudios, 1 y 2 recibieron ARNUITY ELLIPTA 100 mcg una vez al día tuvieron una mejora mayor desde el estado basal en el porcentaje de períodos de 24 horas sin necesidad de utilizar medicación agonista-beta2 de rescate que los sujetos que recibían placebo.

Estudio clínico con ARNUITY ELLIPTA 200 mcg: El estudio 3 fue un estudio de 24 semanas que evaluó la eficacia relativa de ARNUITY ELLIPTA 100 mcg y ARNUITY ELLIPTA 200 mcg sobre la función pulmonar en sujetos con asma. De los 219 sujetos, el 68% fueron mujeres y el 87% fueron caucásicos. La edad promedio fue de 46 años. El estudio incluyó 4 semanas de período de prueba durante el cual los sujetos estuvieron sintomáticos mientras ingerían su tratamiento corticosteroide inhalado habitual de dosis media y alta (es decir propionato de fluticasona mayor de 250 a 1.000 mcg/día o equivalente). Si se utilizaron LABA antes de la selección, su uso debía haberse discontinuado durante el período de prueba. El porcentaje medio previsto del VEF1 fue de aproximadamente el 68% en general y similar en los 2 grupos de tratamiento. El dieciséis por ciento de los sujetos que se encontraban en el grupo con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg y el 13% de los sujetos en el grupo de tratamiento que recibió ARNUITY ELLIPTA 200 mcg no pudo completar el estudio de 24 semanas.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio medio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis en la semana 24. Se registraron tendencias a mayores cambios medios desde el estado basal en el grupo que recibía ARNUITY ELLIPTA 200 mcg que en el grupo que recibía ARNUITY ELLIPTA 100 mcg a lo largo del estudio (véase Figura 5). En la semana 24 o en la última visita ocurrida durante el tratamiento que se halle disponible antes de la semana 24, el cambio medio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis fue de 208 mL para ARNUITY ELLIPTA 100 mcg, en comparación con 284 mL para ARNUITY ELLIPTA 200 mcg (diferencia de 77 mL; IC del 95%: -39, 192) como se observa en la Figura 3.

Figura 5. Cambio medio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis (mL) en el tiempo - Estudio 3



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

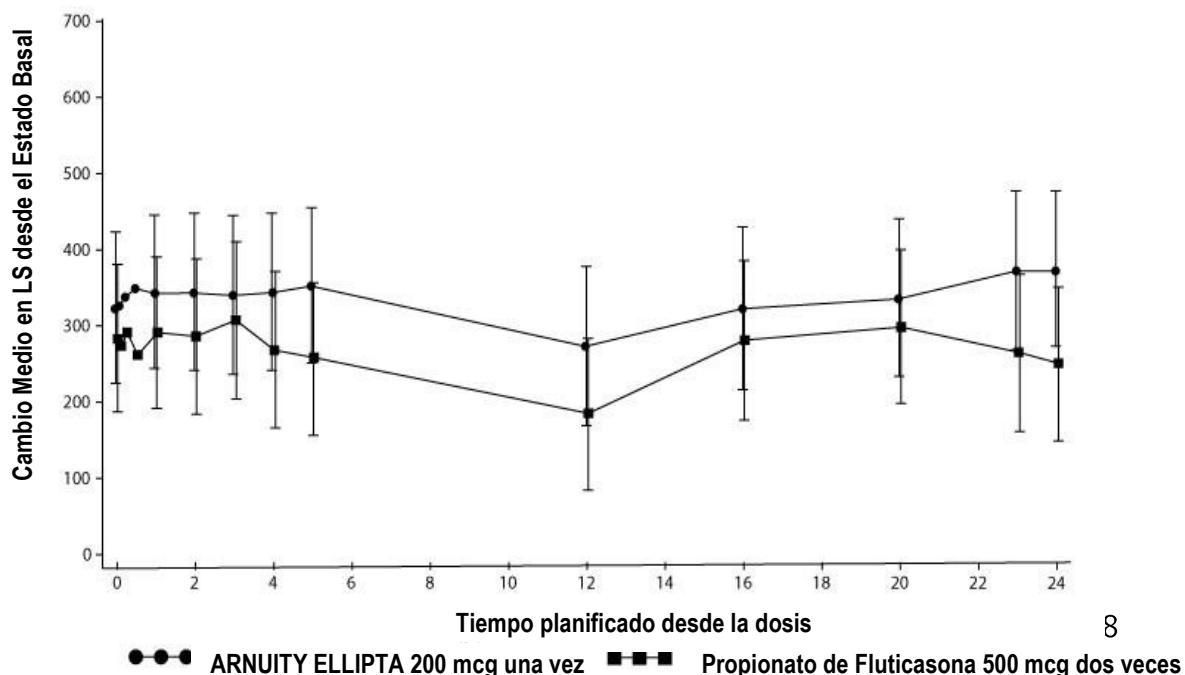
ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

El estudio 4 fue un estudio de 24 semanas que evaluó la eficacia de ARNUITY ELLIPTA 200 mcg una vez al día y propionato de fluticasona 500 mcg dos veces al día sobre la función pulmonar en sujetos con asma. La combinación de furoato de fluticasona 200 mcg y vilanterol 25 mcg también se incluyó como rama de tratamiento (datos no mostrados). De los 586 sujetos, el 59% fueron mujeres y el 84% fueron caucásicos. La edad promedio fue de 46 años. El estudio incluyó un período de prueba de 4 semanas durante el cual los sujetos estuvieron sintomáticos mientras ingerían su corticosteroide inhalado habitual de dosis media a alta (propionato de fluticasona 500 a 1.000 mcg/día o equivalente). Si se utilizaron LABA antes de la selección, su uso debe haberse discontinuado durante el período de prueba. El porcentaje medio previsto del VEF1 fue de aproximadamente el 67% en ambos grupos de tratamiento.

Tanto el ARNUITY ELLIPTA 200 mcg una vez al día como el propionato de fluticasona 500 mcg dos veces al día produjeron mejoras desde el estado basal en la función pulmonar. En la semana 24 el cambio medio desde el estado basal en el valor del VEF1 predosis fue de 201 mL para ARNUITY ELLIPTA 200 mcg una vez al día, y 183 mL para el propionato de fluticasona 500 mcg dos veces al día (diferencia entre tratamientos de 18 mL; IC del 95%: -66, 102).

Las mejoras en la función pulmonar fueron sostenidas durante el período de 24 horas luego de la dosis final de ARNUITY ELLIPTA 200 mcg (véase Figura 6). En la semana 24 el cambio desde el estado basal en el valor del VEF1 pre fue de 328 mL para ARNUITY ELLIPTA 200 mcg una vez al día, y 258 mL para el propionato de fluticasona 500 mcg dos veces al día (diferencia entre tratamientos de 70 mL; CI del 95%: -67, 208).

Figura 6. Cambio medio desde el estado basal en las evaluaciones individuales seriadas del VEF1 (mL) luego de 24 semanas de tratamiento – Estudio 4



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

INFORMACIÓN PARA RECOMENDACIONES AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el folleto de información para el paciente aprobado por el ISP (Información e Instrucciones de Uso para el Paciente).

No Utilizar para síntomas agudos: Informe a los pacientes que ARNUITY ELLIPTA no debe ser utilizado para aliviar los síntomas agudos del asma y no se deben utilizar dosis adicionales para este propósito. ARNUITY ELLIPTA no es un broncodilatador y no debe utilizarse para tratar el estado asmático o para aliviar los síntomas agudos del asma. Recomiende a los pacientes que traten los síntomas agudos con un agonista-beta2, inhalado, de acción corta tal como el albuterol. Suministre a los pacientes dicha medicación e instrúyalos sobre la forma de utilizarlo.

Instruya a los pacientes para que busquen atención médica en forma inmediata si experimente algo de lo siguiente:

- Empeoramiento de los síntomas
 - Disminución significativa de la función pulmonar de acuerdo a lo indicado por el médico
 - Necesidad de más inhalaciones de lo habitual, de agonistas-beta2, inhalados, de acción corta
- Recomiende a los pacientes que no aumenten la dosis o frecuencia de ARNUITY ELLIPTA. La dosificación diaria de ARNUITY ELLIPTA no debe exceder 1 inhalación. Instruya a los pacientes para que, si pierden una dosis, ingieran la próxima dosis a la misma hora en que lo hacen normalmente.

Dígale a los pacientes que no interrumpan o reduzcan el tratamiento con ARNUITY ELLIPTA sin la guía de un médico/profesional dado que los síntomas podrían repetirse luego de la discontinuación.

Efectos Locales: Informe a los pacientes que, en algunos pacientes, pueden ocurrir infecciones localizadas por *Candida albicans* en la boca y faringe. Si se desarrolla candidiasis orofaríngea, se debe tratar con un tratamiento antifúngico adecuado en forma local o sistémica (es decir, oral) en tanto se continúa con el tratamiento con ARNUITY ELLIPTA, pero podría ser necesario interrumpir el tratamiento con ARNUITY ELLIPTA bajo estricta supervisión médica. Recomendar al paciente que enjuague su boca con agua sin deglutir, luego de la inhalación para ayudar a reducir el riesgo de muguet.

Inmunosupresión: Advierta a los pacientes que se encuentran bajo dosis inmunosupresoras de corticosteroides, que eviten la exposición al virus de la varicela o sarampión y, que si se expusieran, deben consultar a sus médicos sin demora. Informe a los pacientes de un posible empeoramiento de tuberculosis, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias o herpes simple ocular existentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Hipercorticismismo y supresión adrenal: Advierta a los pacientes que ARNUITY ELLIPTA puede causar los efectos sistémicos de los corticosteroides como hipercorticismismo y supresión adrenal. Además, infórmeles que han ocurrido fallecimientos debido a insuficiencia adrenal durante y después de la transferencia de tratamientos con corticosteroides sistémicos. Se debe disminuir lentamente la dosis de los corticosteroides sistémicos a los pacientes si se los transfiere a ARNUITY ELLIPTA.

Reducción de la densidad mineral ósea: Informe a los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de una disminución de DMO que el uso de corticosteroides puede representar un riesgo adicional.

Reducción de la velocidad de crecimiento: Se debe informar a los pacientes que los corticosteroides inhalados por vía oral, incluyendo el ARNUITY ELLIPTA, pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando es administrado a pacientes pediátricos. Los médicos deben hacer un seguimiento cercano del crecimiento de niños y adolescentes que reciben corticosteroides por cualquier vía de administración.

Efectos oculares: Informe a los pacientes que el uso a largo plazo de los corticosteroides pueden aumentar el riesgo de algunos problemas oculares (cataratas o glaucoma); se debe considerar la realización de exámenes oculares en forma regular.

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxias: Informe a los pacientes que, después de la administración de ARNUITY ELLIPTA, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, sofocos, dermatitis alérgica, broncoespasmo), incluida anafilaxis. Si ocurrieran tales reacciones se debe instruir a los pacientes para que discontinúen ARNUITY ELLIPTA. Se registraron informes de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche luego de la inhalación de otros medicamentos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche no deben utilizar ARNUITY ELLIPTA.

Uso diario para un mejor efecto: Se debe recomendar a los pacientes que utilicen ARNUITY ELLIPTA a intervalos regulares, dado que su efectividad depende del uso regular. Puede ser que el beneficio máximo no se alcance hasta 1 semana o más luego de comenzar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes que contacten a sus médicos, si no mejoran los síntomas luego de 2 semanas de tratamiento o si la afección empeora.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg

Lista de Excipientes

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

Incompatibilidades

Ninguna

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se muestra en el envase.

Vida de anaquel durante el uso**Precauciones Especiales para el Almacenamiento**

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

Naturaleza y Contenidos del Envase

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

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

Instrucciones para Uso/Manejo

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

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

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

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

a) Lea esto antes de empezar

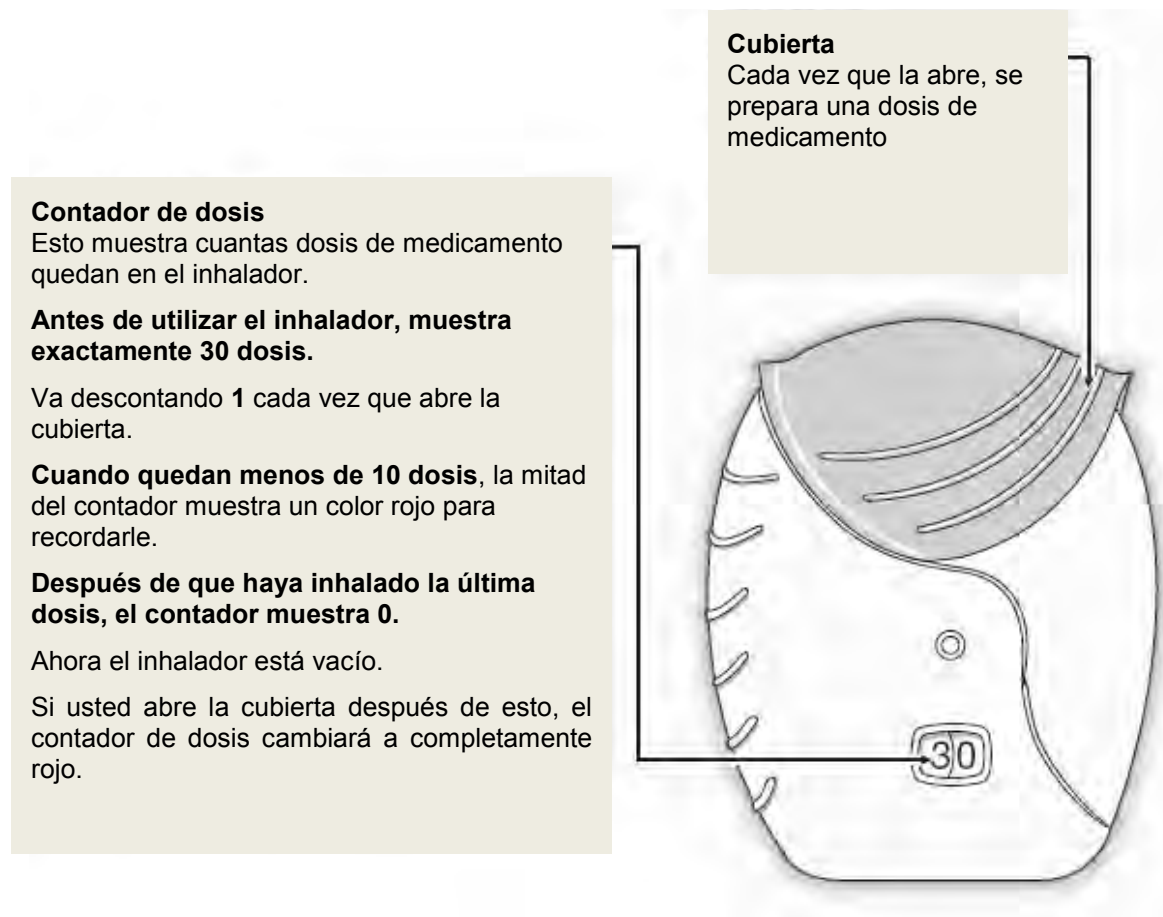
Si usted abre y cierra la cubierta del inhalador **ELLIPTA** sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARNUIY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg



Contador de dosis

Esto muestra cuantas dosis de medicamento quedan en el inhalador.

Antes de utilizar el inhalador, muestra exactamente 30 dosis.

Va descontando 1 cada vez que abre la cubierta.

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

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

Ahora el inhalador está vacío.

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

Cubierta

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

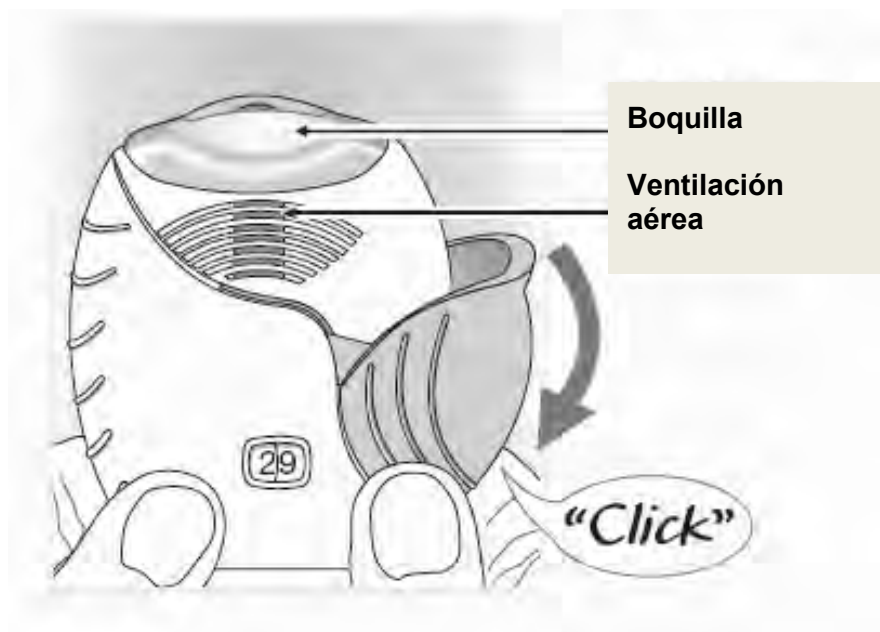
b) Prepare una dosis

Espere para abrir la cubierta hasta el momento en que esté listo para tomar su dosis.

No agite el inhalador.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg



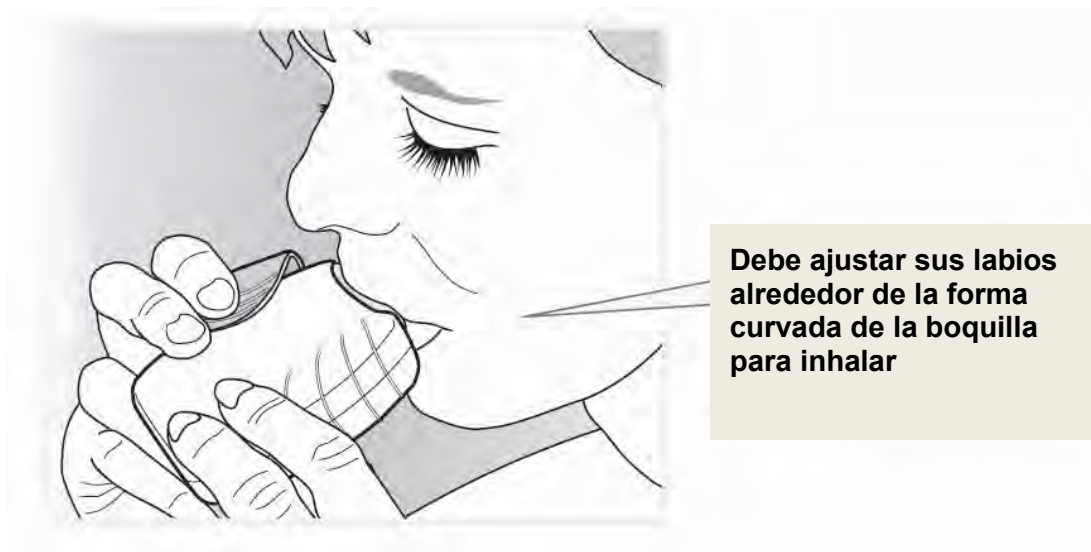
Su medicamento está listo para ser inhalado.
El contador de dosis descuenta 1 para confirmar.

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

c) Inhale su medicamento

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUIITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg



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

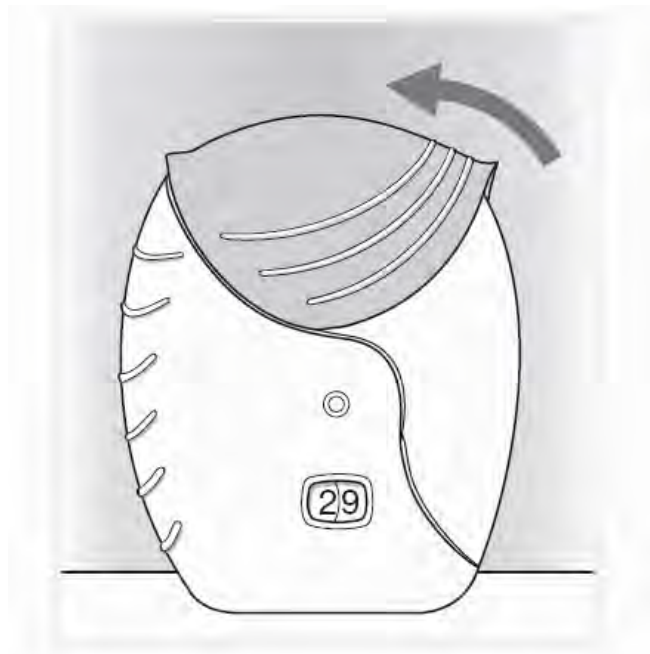
Es posible que no sea capaz de percibir el sabor o sentir el medicamento, aunque esté utilizando el inhalador de forma correcta.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARNUITY ELLIPTA POLVO PARA INHALACIÓN 100 mcg



- Enjuague su boca con agua después de haber usado el inhalador. Esto hará menos probable que desarrolle molestias en la boca o garganta como efecto adverso. *No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.*

Número de versión: FDA 01

Fecha: 20 de Agosto 2014

ARNUITY ELLIPTA son marcas comerciales del grupo de compañías de GlaxoSmithKline.

© 2012 grupo de compañías de GlaxoSmithKline. Todos los derechos reservados.

